

VANDA SAKAE ASSAHIDE OGASAWARA

**ENCEFALOPATIA DE WERNICKE IATROGÊNICA EM
TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA**

ESTUDO EM 8 PACIENTES

Dissertação apresentada para
conclusão do curso de Mestrado em
Medicina Interna, do Departamento de
Clínica Médica do Setor de Ciências da
Saúde da Universidade Federal do
Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Pasquini
Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando
Bleggi Torres.

1994

Dedico este trabalho aos 8 pacientes do estudo, que, no decorrer da dissertação, foram lembrados como "casos", "doentes" e "pacientes". Seus sonhos e esperanças continuarão sempre vivos em cada paciente que procurar o Serviço de Transplante de Medula Óssea...

AGRADECIMENTOS

Ao Serviço de Transplante de Medula Óssea, especialmente ao Prof. Dr. Ricardo Pasquini, pela orientação e estímulo.

Ao Serviço de Anatomia Patológica, especialmente ao Prof. Dr. Luiz Fernando Bleggi Torres, pelo auxílio e incentivo.

Ao Prof. Dr. Hélio Teive, pela avaliação neurológica de alguns dos pacientes aqui descritos e orientação.

Ao Prof. Dr. Geraldo Picheth, pelo auxílio e correção em bioquímica.

À minha família, pela formação e apoio.

Ao Walter e à Fernanda.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	
1.1.	Considerações gerais	1
1.2.	Transplante de medula óssea	1
1.2.1.	Condicionamento	2
1.2.2.	Enxerto de medula óssea	3
1.2.3.	Fase de pancitopenia	3
1.2.4.	Fase de recuperação precoce	3
1.2.5.	Fase de convalescença	4
1.2.5.1.	Doença do enxerto contra hospedeiro aguda	4
1.2.5.2.	Citomegalovírus	5
1.2.5.3.	Complicações tardias	5
1.3.	Revisão bibliográfica sobre tiamina	7
2.	OBJETIVOS	17
3.	PACIENTES E MÉTODOS	18
4.	RESULTADOS	23
5.	DISCUSSÃO	39
6.	CONCLUSÕES	48
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
8.	APÊNDICE	64
8.1.	Casos clínicos	64
8.2.	Anexos	101

LISTA DE TABELAS

1.	Elementos do complexo vitamínico B.	7
2.	Condições associadas à diminuição de tiamina em pacientes não-alcoolistas.	13
3.	Demonstração do dia da detecção da acidose, tempo de evolução e óbito em dias pós-transplante de medula óssea	27
4.	Achados macroscópicos dos 8 pacientes com encefalopatia de Wernicke.	29
5.	Demonstração dos locais anatômicos acometidos nos 8 pacientes com encefalopatia de Wernicke.	34

LISTA DE FIGURAS

1.	Formas estruturais da tiamina e pirofosfato de tiamina.	9
2.	Metabolismo do carboidrato e sua interação com a vitamina B-1.	12
3.	Representação gráfica das manifestações clínicas observadas em 8 pacientes com encefalopatia de Wernicke.	23
4.	Representação gráfica do início dos sintomas e sinais gerais, em relação aos dias pós-transplante de medula óssea.	25
5.	Representação gráfica das manifestações neurológicas detectadas nos 8 pacientes com encefalopatia de Wernicke.	27
6.	Representação gráfica do início dos sinais e sintomas neurológicos, em relação aos dias pós-transplante de medula óssea.	28
7.	A e B - Cortes anatômicos em nível de medula oblonga, mesencéfalo e ponte demonstram hemorragias petequiais em colículos inferiores, substância periaquedutal, assoalho do quarto ventrículo e núcleos dos nervos hipoglosso e núcleo dorsal do vago	31
8.	A e B - Cortes coronais em nível de tálamo.	32
9.	A e B - Corte coronal de cérebro, em nível de tálamo, demonstrando inúmeras hemorragias petequiais na região adjacente ao terceiro ventrículo.	33
10.	Representação gráfica das lesões comprometidas na encefalopatia de Wernicke.	35

11. Cortes histológicos em nível de núcleo dorsal do vago.
A - Extensas áreas de hemorragia petequial e vasos congestos.
As áreas afetadas são preferencialmente periventriculares.
B-Vaso sanguíneo com necrose fibrinóide, edema do neurópilo e
neoformação capilar. 36
12. A - Fotomicrografia demonstrando hemorragia petequial, vasos
congestos, redução neuronal e edema em hipotálamo.
B - Detalhe histológico mostrando neurônios hipóxicos, astrócitos
hiperplasiados e neoformação capilar. 37
13. Corte histológico demonstrando corpos mamilares preservados. 38
14. A - Corte coronal em nível de lobo frontal.
B - corte coronal em nível de lobo frontal demonstrando tonalidade
acastanhada em profundidade do sulco frontal superior, caracterizando
encefalopatia hipóxica. 68
15. A - Corte coronal em nível de região parietooccipital
demonstrando abscesso cerebral.
B - preparação histológica do abscesso. 69
16. Corte histológico em nível de núcleo dorsal do vago,
demonstrando extensas áreas de hemorragias petequiais,
edema e proliferação vascular em região periventricular. 74
17. Corte anatômico em nível de ponte, demonstrando diminutas
áreas de hemorragias petequiais, periventriculares e em nível
de núcleo dorsal do vago 78

- 18 A - Fotomicrografia de núcleo dorsal do vago, em nível de medula oblonga demonstra em região ventricular inúmeras áreas de hemorragias petequiais, bilaterais e simétricas.
B - Detalhe histológico demonstrando hemorragias petequiais, redução neuronal e edema. 82
19. Preparação histológica em nível de núcleo dorsal do vago, mostrando focos de hemorragias petequiais. 86
- 20 A - Cortes coronais em nível de ponte e medula oblonga. Demonstram hemorragia petequial em núcleo olivar inferior, bem como focos petequiais na região do quarto ventrículo e núcleo dorsal do vago.
B - Preparação histológica demonstrando edema do neurópilo, hemorragias petequiais e neoformação vascular. 90
21. A - Tálamo com hemorragia petequial, redução neuronal e edema do neurópilo.
B - Detalhe demonstrando neurônios preservados em meio a neurônios avermelhados hipóxicos, gliose reacional presente através de hiperplasia astrocitária. 91
- 22 Preparação histológica demonstrando hemorragias petequiais e edema. 96
23. Corte coronal de cérebro, em nível de tálamo, demonstrando hemorragias petequiais periventricular. 100

LISTA DE ANEXOS

1.	Características físico-químicas da tiamina.	101
2	Tiamina numa porção média classificada nos quatro grupos de alimentos.	102
3	Requerimento diário de vitamina B-1, de acordo com o sexo, grupo etário e atividade.	103
4.	Crítérios de toxicidade do condicionamento.	104
5.	Bula 1-Constituintes da nutrição parenteral total.	105
6.	Bula2- Constituintes dos lipídios.	106
7.	Bula 3-Complexo vitamínico FRUTOVITAM.	108
8	Análise bioquímica para detecção de tiamina, na ampola de FRUTOVITAM.	109
9	Crítério para o estadiamento da doença do enxerto contra hospedeiro aguda.	110

1. INTRODUÇÃO

1.1. Considerações Gerais

O transplante de medula óssea (TMO) é o tratamento de escolha para várias doenças. É um procedimento de alta complexidade, que necessita a integração de uma equipe multidisciplinar. O paciente submetido a TMO, muitas vezes, recebe alimentação parenteral, para suprir as necessidades básicas de nutrientes, sendo obrigatória a complementação de vitaminas.

No STMO (Serviço de Transplante de Medula Óssea da Universidade Federal do Paraná), a involuntária falta de suplementação de vitamina B-1, durante o período de administração parenteral, a que se submetem os pacientes transplantados, resultou na morte de 8 pacientes. A não-administração decorreu da irresponsabilidade de um laboratório farmacêutico ao retirar a referida vitamina da preparação, sem alterar a fórmula contida na bula. Apesar da fatalidade acredito ser oportuno descrever as consequências clínicas e histológicas da peculiar situação, no sentido de alertar para sua identificação mais precoce em circunstâncias clínicas da complexidade do TMO.

1.2. Transplante de Medula Óssea

O transplante de medula óssea (TMO) representa uma das grandes conquistas da medicina nas últimas décadas. É a terapêutica indicada para muitas doenças malignas hematológicas, não-hematológicas, genéticas e imunológicas (1,2). Dados recentes demonstram que a aplicação dos TMO vem crescendo exponencialmente ao longo dos últimos 15 anos. De acordo com o Registro Internacional de Transplante de Medula Óssea, foram realizados, em todo o mundo, mais de 10600 transplantes no ano de 1990. Estima-se a demanda anual em 5 a 8 por milhão de habitantes, indicando, para um país com uma população como a do Brasil, o número mínimo de 750 transplantes. No Brasil, o primeiro transplante foi realizado em 1979, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, o pioneiro também na América Latina. O número de transplantes realizados no Brasil, em 1991, pelo INCA-RJ (Instituto

Nacional do Câncer, Rio de Janeiro), INCOR-SP, (Instituto do Coração, São Paulo) e STMO-PR (Serviço de Transplante de Medula Óssea, Paraná) foi superior a 150; um número muito inferior à demanda estimada. Na atualidade, o STMO do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná responde por 60% dos transplantes realizados no Brasil. No contexto mundial é também uma das 16 instituições capazes de realizar mais de 50 transplantes ao ano. Existem 3 tipos de TMO: alogênico, singênico e autólogo. No transplante alogênico, a medula óssea do doador é transplantada em outro indivíduo; no singênico, o procedimento é realizado entre gêmeos idênticos. Tanto no alogênico quanto no singênico, tem-se como objetivo a transferência de células-tronco que serão capazes de se diferenciar para as múltiplas linhagens celulares. Esta técnica só foi possível graças a elucidação do complexo de histocompatibilidade maior localizado no cromossoma 6. A identificação desses antígenos permitiu a seleção de compatibilidade entre doador e receptor. A chance de se encontrarem doadores entre irmãos é de 1 para 4 e em casos não aparentados pode chegar a 1 para 3 milhões. O transplante autólogo é realizado com o material colhido da própria medula do paciente previamente coletada e mantida viável pelo método do congelamento. Para indicar-se este tipo de transplante pressupõe-se que o regime de quimioterapia e radioterapia seja eficaz e a toxicidade medular resultante do condicionamento seja resgatada pela reinfusão de medula óssea. O procedimento é menos complexo do que o alogênico, que carrega um potencial curativo maior, porém com maior risco de vida.

As etapas principais do TMO são:

1.2.1. CONDICIONAMENTO

É a fase de preparo para o transplante propriamente dito. Consiste na administração de quimioterapia, associada ou não a radioterapia, cujo objetivo é erradicar a doença e causar imunossupressão, evitando a rejeição do enxerto. A quimioterapia e radioterapia utilizadas podem causar efeitos colaterais como náuseas, vômitos, mucosite, diarreia e cistite hemorrágica (3,4,5,6). Embora as intercorrências causem morbidade, raramente são fatais.

1.2.2. ENXERTO DA MEDULA ÓSSEA

Obtém-se o material através de múltiplas aspirações das cristas ilíacas do doador ou do próprio paciente, em caso de TMO autólogo. O procedimento é realizado com cuidados gerais de assepsia, sob anestesia peridural ou geral. O volume coletado varia de 10 a 15 ml/kg de peso do receptor. A medula óssea é misturada com heparina para evitar sua coagulação e com meio adequado para manter as células viáveis. Após a coleta, ela é filtrada para remoção de grandes partículas e, então, infundida na veia do receptor.

1.2.3. FASE DE PANCITOPENIA

Devido ao condicionamento utilizado, os pacientes desenvolvem pancitopenia, predispondo-se a infecções e a sangramento (7). Nesta fase do TMO, quase todos apresentam febre, com ou sem infecção documentada, necessitando a utilização de antibióticos. Também é imprescindível o uso de hemoderivados, sobretudo concentrados de plaquetas, para evitar sangramentos graves.

No período de 1 a 3 semanas pós-TMO, pode ocorrer uma desordem clínica denominada doença venooclusiva (DVO). Caracteriza-se pelo ganho de peso, hepatomegalia, ascite e elevação plasmática das bilirrubinas (4,8). Os fatores de risco para a DVO incluem as disfunções hepatocelulares prévias, como hepatite não A-não-B, terapia citorrredutora, idade mais avançada e doentes com leucemia (4,9,10,11). Esta intercorrência pode ser fatal em torno de 30 a 40% dos casos (9,10).

1.2.4. FASE DE RECUPERAÇÃO PRECOCE

Após a infusão de medula óssea, as células-tronco do doador alojam-se na medula óssea do receptor e estabelecem hematopoiese auto-sustentada. Em geral, os neutrófilos começam a surgir no sangue periférico em torno da segunda ou terceira semana pós-TMO.

Não é freqüente falha de "pega". Em pacientes com doenças hematológicas, condicionados com irradiação corporal total e antígenos de histocompatibilidade maior compatíveis, observou-se rejeição de menos de 2% (4). Com relação à histocompatibilidade a falha do enxerto é de aproximadamente 10% no receptor com 0 a 1 locus não-idêntico e em torno de 20% para receptores com dois ou três (4). Outras causas que contribuem para rejeição decorrem das infecções virais, drogas como sulfametoxazol-trimetropim, doença do enxerto contra hospedeiro aguda (DECH-A) e destruição auto-imune (4,12,13).

1.2.5. FASE DE CONVALESCÊNCIA

Geralmente, após a quarta semana do TMO, há funcionamento da medula óssea enxertada e é possível a suspensão da antibioticoterapia. Também há elevação na contagem de plaquetas, não sendo mais necessária transfusão. Há melhora na quantidade de calorias ingeridas e é possível a suspensão da nutrição parenteral. Neste momento o paciente pode receber alta hospitalar.

Das possíveis complicações deste período, destacam-se:

1.2.5.1. DECH-A

A doença do enxerto contra hospedeiro aguda (DECH-A) é uma complicação dos pacientes submetidos a TMO alogênico. O período de ocorrência compreende de 20 a 50 dias pós-TMO e é caracterizado pelo comprometimento de diferentes órgãos, principalmente pele, fígado e intestino.(4,14). Algumas condições são necessárias para o aparecimento da DECH-A. O enxerto deve conter células imunocompetentes capazes de reconhecer e reagir a antígenos do hospedeiro. Este, por sua vez, deve ser incapaz de rejeitar o enxerto e também devem existir diferenças aloantigênicas entre o doador e o hospedeiro (9). Os linfócitos T da medula do doador proliferam e se diferenciam em resposta aos antígenos de histocompatibilidade distintos. O reconhecimento e o "ataque" das células T ao receptor são responsáveis pelos sinais e sintomas da DECH-A. A retirada de linfócitos T da

medula a ser doada previne o aparecimento da DECH-A, por outro lado, poderá determinar a falha do enxerto (15, 16). A DECH-A é mais freqüente em pacientes idosos, receptores masculinos cuja doadora já tenha tido gestação (devido a aloimunização) (4, 17,18,19). Em geral, 20 a 50% dos pacientes que receberam TMO alogênico compatível e 50 a 80% com doadores incompatíveis desenvolvem a doença (4). O estadiamento clínico é baseado na intensidade do envolvimento de pele, fígado e intestino. A prevenção e o tratamento são feitos com drogas imunossupressoras, tais como ciclosporina-A e corticosteróide (20,21). O prognóstico é reservado para aqueles que não respondem à corticoterapia.

1.2.5.2 CITOMEGALOVÍRUS

A infecção por citomegalovírus (CMV) é grande causa de morbidade e mortalidade pós-TMO alogênico. Aproximadamente 60% dos pacientes desenvolvem infecção por CMV e ocorre pneumonite intersticial em 15 a 20% (22). Podem ser assintomáticas ou associadas com manifestações clínicas de pneumonia, gastroenterite, hepatite e febre. A profilaxia da doença citomegálica nos pacientes soronegativos, que recebem medula óssea de doadores soronegativos, é realizada com hemoderivados de doadores também soronegativos (23). Os pacientes soronegativos desenvolvem doença por CMV como consequência de reativação de infecção latente. Algumas drogas antivirais são utilizadas profilaticamente ou como tratamento da doença como aciclovir, vidarabina, interferon, ganciclovir e também imunoglobulina (24 a 29). O prognóstico da pneumonia com insuficiência respiratória é, geralmente, fatal.

1.2.5.3. COMPLICAÇÕES TARDIAS

Das possíveis complicações tardias do TMO alogênico, ressalta-se a doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECH-C). Caracteriza-se pela auto-imunidade que se desenvolve do dia +70 a +400 (4). Entre 30 a 50% dos pacientes submetidos a TMO alogênico compatível desenvolvem a DECH-C (30). A doença do enxerto crônica apresenta-se em aproximadamente 20% como "de novo", isto é, sem evidência prévia de DECH-A (4). O mecanismo da DECH-C indica que as células T presentes na medula óssea do doador são responsáveis pelo seu desencadeamento (30). Os órgãos comumente

envolvidos são: pele, mucosa, boca, fígado, olho, esôfago e trato respiratório superior (especialmente os seios da face) (30,31). Menos comumente são envolvidos o intestino delgado, pulmões, músculos e serosa. A doença é sistêmica e o diagnóstico é baseado no aspecto clínico e histopatológico (31). Foram identificados como fatores predisponentes na análise multivariada: idade avançada do receptor, prévia DECH-A e infusão de creme leucocitário viável do receptor (4,30,32). O tratamento da DECH-A é baseado na imunossupressão com drogas como prednisona, ciclosporina-A, ciclofosfamida, procarbazina, globulina antitumoral e talidomida (4,9,30,33 a 37). Indicam pior prognóstico: a apresentação progressiva (DECH-A evoluindo para crônica, sem resolução da aguda), mudanças liquenóides na biópsia de pele, elevação das bilirrubinas séricas maior que 1,2mg/dl (38). O prognóstico da doença limitada (pele, fígado) pode ser considerado satisfatório, mesmo sem terapêutica. Contudo, pode ser fatal para os portadores de doença extensa, devido às infecções, que são a consequência da severa imunodeficiência associada à DECH-A (36). Outro fator de mau prognóstico na doença do enxerto crônica está relacionado com a trombocitopenia, denominada de alto risco(39).

Outras complicações tardias podem se desenvolver com uso da radioterapia, como disfunção da glândula tireóide e catarata (4,40,41). A incidência de catarata foi reduzida pelo fracionamento da dose total de irradiação (9). Anormalidades da função gonadal são comuns após altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia (41,42). Alterações endócrinas podem contribuir para distúrbios do crescimento (43,44). Deficiência do hormônio de crescimento foi notada com irradiação craneal do sistema nervoso central, como tratamento ou profilaxia (4,41). Complicações neurológicas tardias podem resultar de leucemias recorrentes, irradiação craneal ou de metotrexato intratecal.

Apesar das possíveis complicações agudas e crônicas que podem advir do TMO, ainda assim o procedimento representa, para muitos, a única esperança de vida. Sobre tudo por este espírito de luta dos pacientes, familiares e equipe multidisciplinar envolvidos no atendimento, a rara complicação observada de deficiência aguda de tiamina no STMO será aqui descrita, principalmente, para alertar sobre esta evitável complicação.

1.3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE TIAMINA

O complexo vitamínico B abrange grande número de compostos que diferem acentuadamente nas suas estruturas químicas e ações biológicas. O agrupamento deve-se ao fato de que os mesmos são hidrossolúveis e podem ser obtidos em quantidades relativamente elevadas, principalmente de fígado e leveduras (45). Existem 11 membros do complexo vitamínico B (vide tabela 1).

NOMES	SINÔNIMOS
Tiamina	vitamina B-1, substância antiberiberi, vitamina antineurítica, aneurina
Riboflavina	vitamina B-2, lactoflavina
Ácido nicotínico	niacina, vitamina antipelagra
Piridoxina	vitamina B-6, fator antidermatite do rato
Ácido pantotênico	
Biotina	vitamina H
Ácido fólico	ácido pteroil-glutâmico
Cianocobalamina	vitamina B-12, fator extrínseco de Castle
Colina	
Inosital	
Ácido para-aminobenzóico	

Tabela 1: Elementos do complexo vitamínico B.

A tiamina foi o primeiro membro a ser identificado quimicamente. Os sintomas de deficiência provocam distúrbio conhecido como beribéri, cuja identificação na China, 2600 a.C. é provavelmente o documento mais antigo descrito (46). No final do século XIX, no leste da Ásia, propagou-se a polineurite, em decorrência da introdução dos moinhos de arroz a vapor, que produziam arroz beneficiado, sem vitamina (45). Em 1880, foi sugerida pela primeira vez uma causa

alimentar para a doença. Isto ocorreu quando o almirante Takaki reduziu drasticamente a incidência de beribéri na marinha japonesa, acrescentando peixe, carne, cevada e legumes à dieta de arroz beneficiado dos marinheiros (45, 46). Em 1897, Eijkman, médico holandês que trabalhou em Java, mostrou que aves alimentadas com arroz beneficiado desenvolviam polineurite semelhante ao beribéri e que poderiam ser curadas acrescentando-se à dieta cascas de arroz. Ele também demonstrou que as cascas podiam curar seres humanos. Em 1911, Funk isolou dos detritos resultante do polimento do arroz e do levedo, uma substância cristalina, que era eficaz na prevenção e cura do beribéri experimental. O composto tinha nitrogênio básico, que acreditou ser amina essencial à vida. Por isso, Funk a denominou de vitamina. Manteve-se a denominação quando pesquisas ulteriores revelaram amplo espectro químico das substâncias dietéticas essenciais. Após demonstração da natureza múltipla da vitamina-B, o fator antiberibéri foi denominado de vitamina B-1. Em 1916, Jansen e Donath isolaram a vitamina B-1 em forma cristalina e, em 1936, Williams demonstrou sua forma estrutural, que foi confirmada por síntese, no mesmo ano.

O Council on Pharmacy and Chemistry adotou a denominação tiamina para designar a vitamina B-1 cristalina (45). A tiamina é uma molécula orgânica complexa, contendo pirimidina e núcleo tiazólico, ligado por uma ponte de metileno (45). A estrutura pirimidina é comum na natureza, mas o núcleo tiazol é único e aparece somente na tiamina. A função da tiamina no organismo se faz sob a forma de coenzima, o pirofosfato de tiamina, que atua no metabolismo dos hidratos de carbono. As formas estruturais da tiamina e do pirofosfato de tiamina, também conhecido como cocarboxilase, estão demonstradas na figura 1.

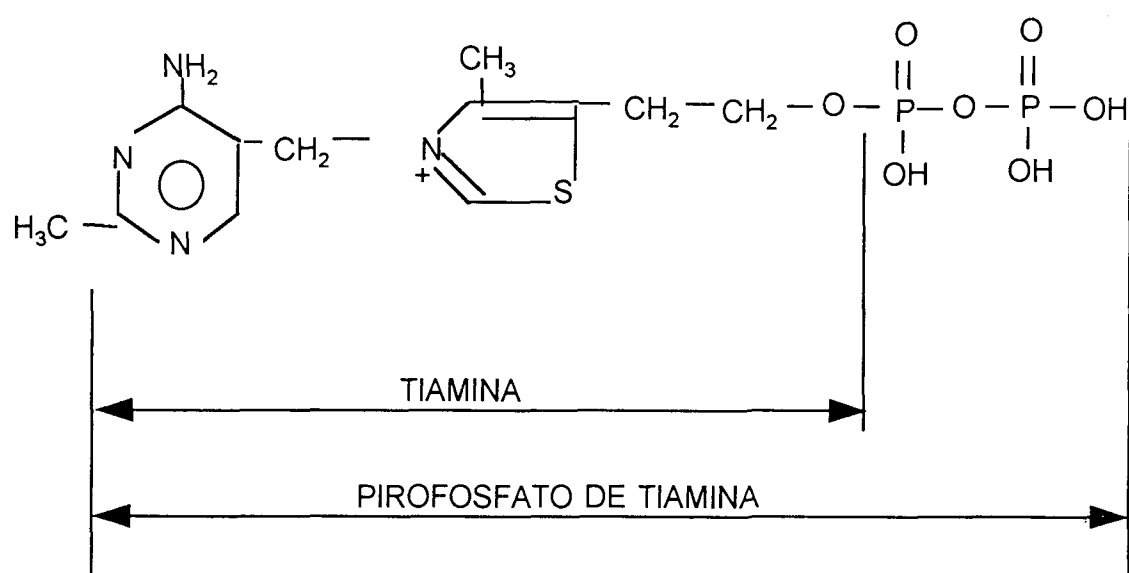


Figura 1: Formas estruturais da tiamina e pirofosfato de tiamina

Considera-se que a tiamina seja a forma de circulação da vitamina e o pirofosfato a sua forma de fixação (47). O teor sangüíneo normal é referido como 7,5 ug/dl de sangue total, do qual 3 a 10% são plasmáticos. A cocarboxilase representa a vitamina B-1 tissular, localizada em parte ou totalmente no sistema mitocondrial e as concentrações mais elevadas encontram-se no fígado, rim, baço, cérebro, miocárdio, supra-renais, pâncreas e hipófise. Como coenzima na oxidação do ácido pirúvico e da oxidação do ácido alfa-cetoglutarico, a vitamina B-1 intervém na descarboxilação oxidativa do ácido carbônico e ácido pirúvico que transforma em acético ativado (succinil coenzima A), de importante papel no metabolismo celular. A descarboxilação oxidativa do ácido pirúvico, que depende da vitamina B-1, conduz os hidratos de carbono através de etapa intermediária e com isso há definitiva desintegração oxidativa. O ácido acético ativado constitui o elemento básico para a formação dos ácidos graxos e esterinas, de modo que a vitamina B-1 é também indispensável para a transformação dos hidratos de carbono em lipídios. A diminuição da oxidação do ácido pirúvico leva ao acúmulo no sangue e nos tecidos de ácido pirúvico e ácido láctico. A transformação do ácido pirúvico em acetilcoenzima, que depende de vitamina B-1, transfere o grupo acetil para a acetilcolina, que intervém na transmissão dos impulsos nervosos. Portanto, a carência de vitamina B-1 pode ter efeito também sobre a concentração de acetilcolina. A descarboxilação oxidativa é uma reação complexa com muitas etapas, que, além do pirofosfato de tiamina, exige ácido lipóico e coenzimas de três outras vitaminas B: ácido pantotênico, riboflavina e niacina, demonstrando-se desse modo, os papéis interdependentes de diversas vitaminas B no metabolismo energético.

A vitamina B-1 interfere também como coenzima para transcetolação no ciclo da pentose-fosfato, com a importante função de administrar pentoses no processo de desintegração oxidativa de hexoses, vinculada à obtenção de energia. As pentoses entram na composição dos ácidos nucléicos e na formação de nucleotídeo trifosfopiridino reduzido, que é necessário para a síntese dos ácidos graxos na célula.

Como consequência da estreita vinculação da vitamina B-1 com o metabolismo dos hidratos de carbono, a administração de alimentação rica deste componente aumenta a necessidade normal de vitamina B-1.

A vitamina B-1 e sua interação com o metabolismo dos carboidratos estão esquematizadas na figura 2 e no anexo 1, o qual apresenta outras informações sobre as características físico-químicas da tiamina.

A tiamina é amplamente distribuída em grande variedade de tecidos animais e vegetais, mas existem poucos alimentos, como leveduras e cereais, nos quais ocorre em abundância. Também é encontrada no feijão, ervilha, lentilha e em pequenas quantidades no leite, gema de ovo e alguns legumes. Em geral, as frutas são fontes escassas desta vitamina. A demonstração do teor de tiamina em porções médias de alguns produtos pode ser vista no anexo 2.

A quota dietética necessária de tiamina é de 0,5 mg/kcal (equivalente a 1,5 mg/dia) (46). O necessidade diária de vitamina B-1, de acordo com o sexo, grupo etário e atividade, pode ser visto no anexo 3. A reserva de tiamina no indivíduo adulto normal é de aproximadamente 30 mg. Por isso, ocorre deficiência de tiamina em associação a uma dieta aparentemente adequada, visto que a vitamina não é armazenada no organismo em grande quantidade (45,48).

Assim, um aumento na taxa metabólica, por exemplo, hipertireoidismo ou diarreia crônica, pode exigir aumento na ingestão de tiamina (45). A absorção das quantidades dietéticas habituais é feita pelo trato gastrointestinal (principalmente jejuno), através de transporte ativo dependente de sódio (45,48). Em concentrações mais altas a difusão passiva é também significativa (45,48). No adulto, cerca de 1 mg de tiamina/dia sofre degradação total no consumo dos tecidos, equivalendo aproximadamente à necessidade diária mínima. A eliminação é feita através da urina e das fezes.

A carência de vitamina B-1 determina sintomas diversos, principalmente nervosos e cardíacos, de intensidade variável, de acordo com o grau de hipovitaminase ou avitaminose (47). Várias situações, além das observadas em alcoolistas crônicos, podem levar à deficiência de tiamina.

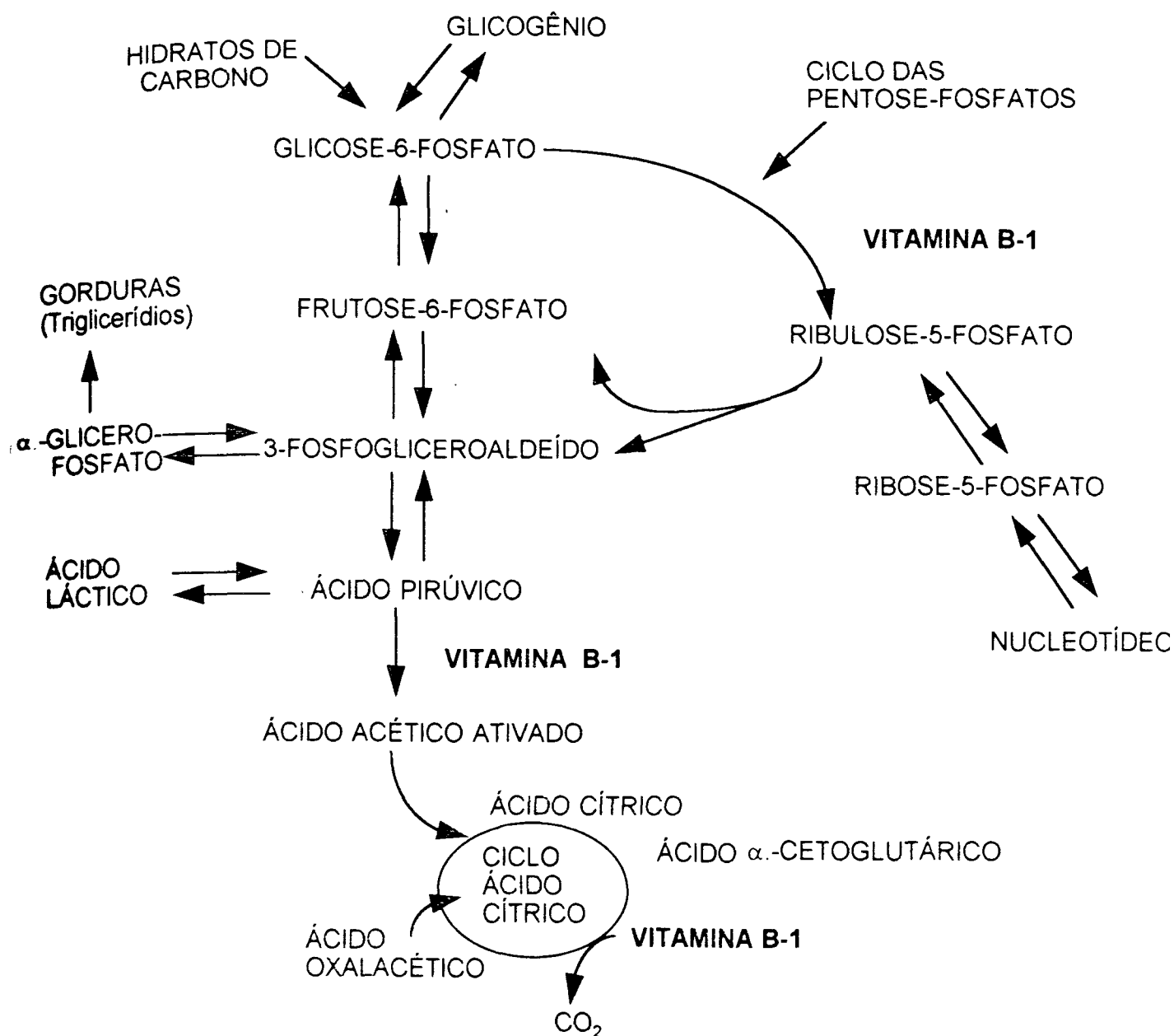


Figura 2: Metabolismo do carboidrato e sua interação com a vitamina B-1

A tabela 2 demonstra algumas dessas causas, que serão abordadas no decorrer da discussão. A deficiência grave de tiamina provoca um distúrbio conhecido como beribéri.

CAUSAS DE DEFICIÊNCIA DE TIAMINA	
1.	Prolongada alimentação intravenosa;
2.	Nutrição parenteral;
3.	Hiperemese gravídica;
4.	Anorexia nervosa;
5.	Jejum prolongado;
6.	Realimentação após fome prolongada;
7.	Hemodiálise;
8.	Plicação gástrica;
9.	Furosemida;
10.	Pacientes politraumatizados;
11.	Pacientes com SIDA;
12.	Neoplasias hematológicas malignas;
13.	Má nutrição na infância.

Tabela 2: Condições associadas à diminuição de tiamina
em pacientes não alcoolistas
SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

Os principais sintomas da deficiência estão relacionados ao sistema nervoso (beribéri seco) e ao sistema cardiovascular (beribéri úmido). A neurite periférica caracteriza-se pelos distúrbios sensoriais nas extremidades, incluindo áreas localizadas de hiperestesia e anestesia (45).

A força muscular diminui progressivamente, podendo chegar à paralisia completa dos membros inferiores (47). Podem ainda ser observados: nervosismo, fadiga, depressão, distúrbios do comportamento, da memória, da iniciativa e irritabilidade (47).

Os sintomas cardiovasculares podem ser proeminentes e incluem dispnéia, palpitação, taquicardia, ritmo de galope, hipotensão arterial e aumento de pressão venosa e alterações eletrocardiográficas (inversão da onda T, prolongamento do intervalo QT e baixa voltagem da onda R) (45,47).

A insuficiência cardíaca é de alto débito e foi denominada beribéri úmido, com edema como consequência da hipoproteïnemia decorrente de ingestão inadequada de proteínas ou hepatopatia concomitante, juntamente com falência ventricular (47).

Nos casos graves de deficiência de tiamina, verifica-se também o aparecimento de sintomas relacionados ao trato gastrointestinal como perda do apetite, hipotonia gástrica e intestinal e constipação (45,47). Quando a avitaminose é aguda, a alteração se faz sobre o sistema nervoso central, com uma síndrome característica hoje conhecida como encefalopatia de Wernicke.(EW).

A EW foi descrita por Carl Wernicke, em 1881. O autor descreveu 3 casos (uma paciente com vômitos persistentes após ingestão de ácido sulfúrico e dois alcoolistas), que apresentaram uma doença de início súbito, caracterizado por paralisia dos movimentos dos olhos, ataxia da marcha e confusão mental (49,50). Hemorragia retiniana e edema dos discos ópticos poderiam estar presentes. Os pacientes evoluíam para estupor e coma, seguido de óbito. Na necropsia detectaram-se hemorragias puntiformes, simétricas, ao redor do 3º e 4º ventrículos. Wernicke interpretou estes achados como doença aguda e inflamatória do núcleo oculomotor e denominou-a "polioencefalite hemorrágica superior", que levava à morte em 10 a 14 dias.

Em 1887, S. S. Korsakoff descreveu uma síndrome amnésica, em alcoolistas e não-alcoolistas, associadas a neurites múltiplas, que denominou "psicose polineurítica". Murawieff, em 1897, primeiro postulou que uma causa única poderia ser responsável por ambos (49).

Em 1904, Bonhoeffer reconheceu a relação entre a doença de Wernicke e a psicose de Korsakoff, observando que todos os pacientes com doença de Wernicke apresentaram neurite e psicose amnésica. Kant concluiu que a

associação entre estas duas doenças era constante. Se pacientes com doença de Wernicke não demonstraram clinicamente a psicose de Korsakoff é porque a morte ocorreu antes do estado amnésico, impedindo seu reconhecimento. Girad et al concluíram que a doença de Wernicke e a psicose de Korsakoff tinham o mesmo substrato histopatológico e evolução. Observa-se, na fase aguda no nível do SNC, hipertrofia e hiperplasia das células endoteliais e proliferação de capilares com hemorragias petequiais perivasculares e parenquimatosas, afetando principalmente o neurópilo periventricular. As lesões crônicas dependem da severidade e da duração da doença; incluem necrose tecidual, formação de cavitações, perda neuronal em vários graus, perda de fibras mielínicas e gliose. Macrófagos carregados de hemossiderina indicam presença de hemorragia prévia (51,52).

A etiologia nutricional da EW e da psicose de Korsakoff foi estabelecida na década de 30. Em 1934, Prickett et al descreveram as mudanças patológicas no tronco cerebral de ratos submetidos a deficiência de vitamina B-1. Bowman et al primeiro estudaram os efeitos terapêuticos de tiamina em pacientes com psicose de Korsakoff. Jolliffe, Wortis e Fein estabeleceram a eficácia da tiamina em reverter quadro de oftalmoplegia e alteração da consciência em pacientes com EW (49).

Embora a tiamina seja considerada praticamente atóxica, a literatura médica refere casos de reações secundárias, de intensidade variável (67, 68, 69). Em animais, a morte pode ser causada pela depressão do centro respiratório(67). Muitos relatos de reações adversas à tiamina foram registrados entre 1930 e 1940. Atualmente, três diferentes tipos de reações podem ser observados: 1º) a precipitação de *herpes zoster* observada em poucos, e por isso questionável; 2º) síndrome de superdose, com sintomas semelhantes ao hipertireoidismo, com náuseas, vômitos, anorexia, cefaléia, irritabilidade, tremores e palpitações; 3º) anafilaxia, com ansiedade, prurido, dificuldade respiratória, náuseas, dor abdominal e choque, progredindo até a morte (69). Geralmente, isto ocorre após múltiplas aplicações, podendo ocorrer com a administração oral, subcutânea, intramuscular e endovenosa. Wrenn et al estudaram o efeito da tiamina em 989 pacientes e encontraram reação menor (queimação no local da injeção em 11 de 989 (1,1%) e maior (prurido) em 1 de 989 (0,10%)). Estima-se que em Atlanta, nos últimos 15 anos, a tiamina

parenteral foi administrada pelo menos 10000 vezes ao ano, no Bellevue Hospital, em Nova York, e Denver General Hospital, sem acidentes. Então, mais de 300000 pacientes tratados com tiamina não tiveram reação significativa. Comparada com 1 a 10% de possível reação alérgica à penicilina (0,4 a 27% de chance de verdadeira anafilaxia) e de 1 a 18% de chance de resposta alérgica a estreptoquinase, a administração de tiamina é segura (70,71).

Não há descrição sobre drogas citotóxicas que produzam EW (91).. Citostáticos como 5-fluorouracil e altas doses de citosina -arabinosídeo C podem produzir alterações cerebelares (91) Altas doses de 1,3-bis-(2-cloroetil)-1-nitrosouréia (BCNU) já foram descritas causando diplopia, ataxia, nistagmo, quadriparesia e coma (92). Destaca-se que estas drogas não foram utilizadas como esquema mieloablativo no condicionamento pré-TMO. Também não foram administradas substâncias competidoras e antitiamina que pudessem contribuir com o consumo além da nutrição parenteral. A molécula de tiamina pode ser quebrada pela tiaminase, encontrada em vários tecidos animais, bactérias e plantas. A presença desta enzima em peixe tem sido descrita como causa de deficiência de tiamina. Similar efeito tem sido encontrado em componentes polifenólicos de plantas, notadamente em chá fermentado e nozes. Somogeyi e Bonicke postulam que a natureza química da substância, o número e a posição de grupos de OH no componente fenólico determina a sua atividade anti-tiamina.

Ressalta-se que a deficiência aguda de tiamina é uma rara complicação descrita em TMO. Majolino et al descreveram um caso compatível pós-TMO autólogo, enquanto Rovelli et al relataram um paciente submetido a TMO alogênico com lactacidemia, recuperada com administração de tiamina (53,54).

2. OBJETIVOS

2.1. Descrever 8 casos de pacientes submetidos a TMO alogênico no STMO da Universidade Federal do Paraná, que desenvolveram encefalopatia de Wernicke, causada pela deficiência aguda de tiamina, durante a administração de nutrição parenteral total.

2.2. Revisão de necropsias.

2.3. Alertar sobre as evitáveis complicações da falta de vitamina B-1, em pacientes não-alcoolistas.

3. PACIENTES E MÉTODOS

Em fevereiro de 1989, um paciente de 7 anos, portador de leucemia mielóide aguda refratária, apresentou subitamente respiração de Kussmaul, no dia +28 pós-TMO. A gasometria arterial confirmou pH 7,1, bicarbonato de 6,0 mEq/L e ânion GAP 36 mEq/L. Já apresentava "pega" do enxerto e não havia evidência de infecção. Como persistia com náuseas e vômitos, vinha recebendo ainda nutrição parenteral total. Quarenta e oito horas após detecção da acidose metabólica, embora com tentativa de correção com bicarbonato de sódio, evoluiu com insuficiência renal e óbito. Também apresentou perda do enxerto. A necropsia foi inespecífica.

A evolução deste paciente alertou a equipe do STMO em detectar um quadro clínico não habitual de pacientes que evoluíam bem até em torno da 3ª semana, com "pega" do enxerto e desenvolviam náuseas e vômitos persistentes e em torno de uma semana após, apresentavam perda do enxerto e falência de múltiplos órgãos. A avaliação laboratorial demonstrava, invariavelmente, acidose metabólica, com aumento do ácido láctico e ânion GAP. A evolução era sempre fatal.

Nesta ocasião as possíveis causas de acidose metabólica foram extensamente avaliadas. Descartou-se a possibilidade de infecção através de criteriosos exames clínicos e laboratoriais, com inúmeras amostras de sangue para aqueles pacientes que apresentavam qualquer sinal ou sintoma sugestivos dessa síndrome até então não-diagnosticada. Amostras de todas as soluções parenterais utilizadas no STMO foram encaminhadas para cultura, resultando todas negativas. A hipótese de intoxicação por drogas foi aventada e, por isso, todos os protocolos utilizados de quimioterapia, antieméticos e antibioticoterapia foram reavaliados e descartada a possibilidade de serem a causa da lactacidemia. Outra etiologia suspeitada foi a intoxicação acidental ou proposital com produtos utilizados como antissépticos que pudessem ser inalados e causar acidose metabólica. A pesquisa de agentes tóxicos, como resultado de envenenamento, realizadas nas vísceras de dois pacientes resultou negativa.

A partir do caso relatado, instituiu-se a rotina de colher gasometria duas vezes por semana, na tentativa de bloquear a evolução fatal desses pacientes. Observou-se também que somente os pacientes portadores de leucemia, que recebiam condicionamento mais agressivo e alimentação parenteral, é que apresentavam essa síndrome.

Apesar de cogitada deficiência de vitamina B-1 como causa, a sua administração habitual afastou esta hipótese.

Somente em maio de 1990, após análise do composto vitamínico utilizado pelo serviço, no qual não foi encontrada tiamina, pode-se concluir a respeito da etiologia da acidose láctica e da EW. Corroborando este diagnóstico, teve-se a oportunidade de presenciar a reversão do quadro clínico de um paciente portador de leucemia mielóide crônica, em uso de nutrição parenteral total. O doente apresentava nistagmo e ataxia na segunda semana pós-TMO. Após administração de tiamina injetável, os sinais neurológicos rapidamente desapareceram. Não apresentou sequelas da deficiência aguda de tiamina e faleceu dez meses após devido a DECH-C de fígado e pulmão.

Como não havia suspeita clínica de EW, o teste padrão de dosagem da transcetolase eritrocitária não foi realizado em nenhum caso. Porém a falta deste exame não invalida o diagnóstico de deficiência aguda de vitamina B-1. Quando há suspeita de deficiência de tiamina deve-se realizar o teste terapêutico.

O laboratório responsável pela produção deste composto vitamínico retirou de seu conteúdo a vitamina B-1, devido a possível anafilaxia causada pelo uso parenteral. Porém a referida bula não foi alterada, tampouco houve qualquer comunicação sobre essa conduta.

No período de janeiro de 1988 a maio de 1990, foram realizados 96 transplantes de medula óssea alogênico no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Nesse período, foram identificados, em matérias de autópsias, 8 pacientes com lesões histopatológicas em sistema nervoso central compatíveis com EW. No total, foram cinco mulheres e três homens, idade entre quatorze e trinta e sete anos, média de vinte e quatro.

Todos eram portadores de leucemias: três mielóides agudas, três mielóides crônicas e duas linfóides agudas.

A alimentação cozida foi preparada e fornecida pelo serviço de nutrição do próprio STMO, objetivando reduzir a quantidade de microrganismos patogênicos.

Todos receberam, conforme protocolo do serviço de transplante de medula óssea (STMO), os seguintes antibióticos, profilaticamente: norfloxacin, sulfametoxazol-trimetropim e aciclovir.

Foram instalados, em todos os pacientes, cateteres de acesso venoso central para administração de medicamentos, hemoderivados (inclusive infusão de medula óssea) e coleta diária de exames.

O condicionamento nos seis pacientes portadores de leucemias (três mielóides agudas e três mielóides crônicas) foi realizado com bussulfan 16 mg/kg, via oral, e ciclofosfamida 120 mg/kg, endovenosa. Nos dois pacientes com leucemia linfóide aguda foi administrada ciclofosfamida, 120 mg/Kg, endovenosa, seguida de radioterapia corporal total, 12 Gy.

Na imunoprofilaxia da DECH, nos portadores de leucemias mielóides agudas e crônicas, utilizou-se ciclosporina-A e corticosteróide. Em leucemia linfóide aguda, ciclosporina-A e metotrexato.

As transfusões com concentrado de hemácias irradiadas foram baseadas no resultado diário do volume globular, cujo objetivo era mantê-lo em torno de 30%. Os concentrados de plaquetas irradiados eram administrados se a contagem estivesse inferior a 20000/ μ l, independente da presença de sangramento.

As amostras de sangue para cultura foram colhidas quando o doente apresentava febre não-relacionada a utilização de drogas ou transfusões de hemoderivados. Utilizou-se antibioticoterapia de largo espectro em pacientes com febre e granulocitopenia, com ou sem infecção documentada.

Os critérios de toxicidade do condicionamento foram graduados conforme protocolo demonstrado no anexo 4.

Nos pacientes portadores de leucemias, estabeleceu-se a rotina de iniciar nutrição parenteral total precocemente, devido à toxicidade do condicionamento utilizado(2, 3, 4, 55 a 58). As principais conseqüências da agressividade da quimioterapia e radioterapia são: náuseas, vômitos, anorexia, mucosite e muitas vezes diarreia, com conseqüente má absorção. Os constituintes da nutrição parenteral total utilizados estão especificados na bula 1, anexo 5. Acrescentaram-se 500 ml de soro glicosado 50%, totalizando volume de 1000 ml/frasco. A quantidade de calorias administradas variou de 1000 a 2500/dia. A infusão foi feita em 24 horas, via cateter venoso central, controlada com bomba infusora. Administraram-se lipídios endovenosamente, 2 vezes por semana, volume de 400 ml, cujos constituintes estão demonstrados na bula 2, anexo 6. Quando a dosagem sérica de albumina atingia nível inferior a 3 g/dl fazia-se reposição endovenosa diária. A vitamina k foi administrada semanalmente na dose de 10 mg, endovenosa. A complementação vitamínica, isenta em tiamina, era administrada diariamente, vide bula 3, anexo 7. Através de análise bioquímica verificou-se a ausência de vitamina B-1. (vide anexo 8).

Os critérios utilizados de "pega" do enxerto foram os dados habituais de recuperação do sangue periférico e medula óssea, análise citogenética e presença de DECH. O diagnóstico de DECH-A foi baseado no comprometimento de pele, fígado e intestino (conforme anexo 9). O tratamento foi realizado com corticosteróide e anticorpo monoclonal anti-CD3 (59, 60).

Os pacientes transplantados que faleceram no STMO foram submetidos a necropsia completa pelo Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Após retirados e pesados, os encéfalos foram fixados em formalina 30%, no mínimo por 3 semanas, e analisados macroscopicamente através de cortes coronais, com 1 cm de espessura. Documentaram-se as alterações macroscópicas através de fotografias. Pelo menos 12 áreas distintas do encéfalo foram amostradas para estudo histológico, incluindo os lobos frontal, parietal, temporal, occipital e ínsula, núcleos de base, tálamo, hipotálamo, corpo

mamilar, mesencéfalo, ponte, medula oblonga, verme e hemisfério cerebelar. Quando detectadas alterações macroscópicas, ocorria a preparação de lâminas específicas dessas áreas.

O material foi processado conforme as técnicas convencionais e colorações específicas para neuropatologia (61), incluindo hematoxilina-eosina, luxol-fast-blue/nissl para mielina, impregnação pela técnica de Glees para axônios, hematoxilina-ácida-fosfotúnguística para glia e técnica de PAS, Ziehl, Grocott para microrganismos.

A graduação das lesões histopatológicas foi assinalada seguindo-se a seguinte classificação proposta:

1) Discreta - ocasionais neurônios hipóxicos e focos de hemorragias perivasculares.

2) Moderada- discreto ou moderado número de neurônios hipóxicos e hemorragia perivascular e parenquimatosa. Edema discreto.

3) Acentuada - acentuado número de neurônios hipóxicos e hemorragia perivascular e parenquimatosa. Edema e proliferação vascular capilar.

As distribuições topográficas das áreas afetadas foram retiradas das preparações histológicas e tabuladas conforme Harper (62,63).

4. RESULTADOS

Relatam-se, a seguir, os resultados dos 8 casos, com as manifestações gerais, neurológicas e achados anátomopatológicos. Para maiores detalhes das evoluções clínicas e laudos dos exames dos encéfalos, vide apêndice.

Todos eram portadores de leucemias, idade média de vinte e quatro anos, cinco mulheres e três homens. As manifestações clínicas gerais foram variadas, incluindo náuseas, vômitos e apatia em todos os casos, como demonstrado na figura 3.

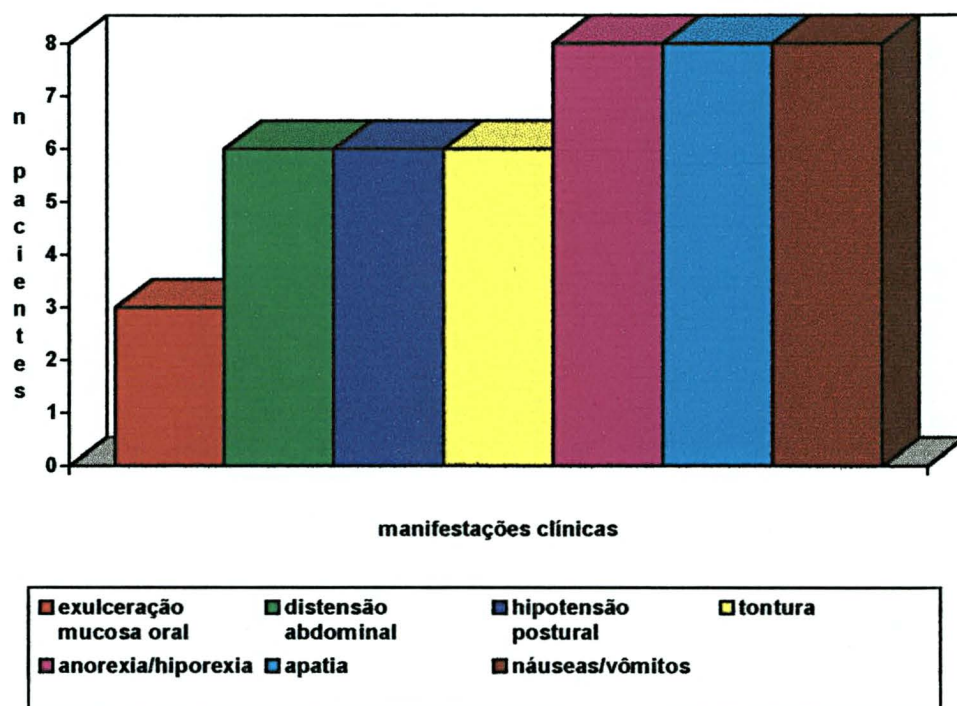


Figura 3: Representação gráfica das manifestações clínicas observadas nos 8 pacientes com EW.

A análise cronológica de aparecimento dos principais sinais e sintomas demonstrou que o paciente com evolução habitual até em torno da 2ª e 3ª semana pós-TMO, já com sinais de "pega" do enxerto, apresentava astenia, prostração e persistência de náuseas e vômitos. A hipotensão arterial e distensão abdominal eram de aparecimento evolutivo posterior, como demonstrado na figura 4.

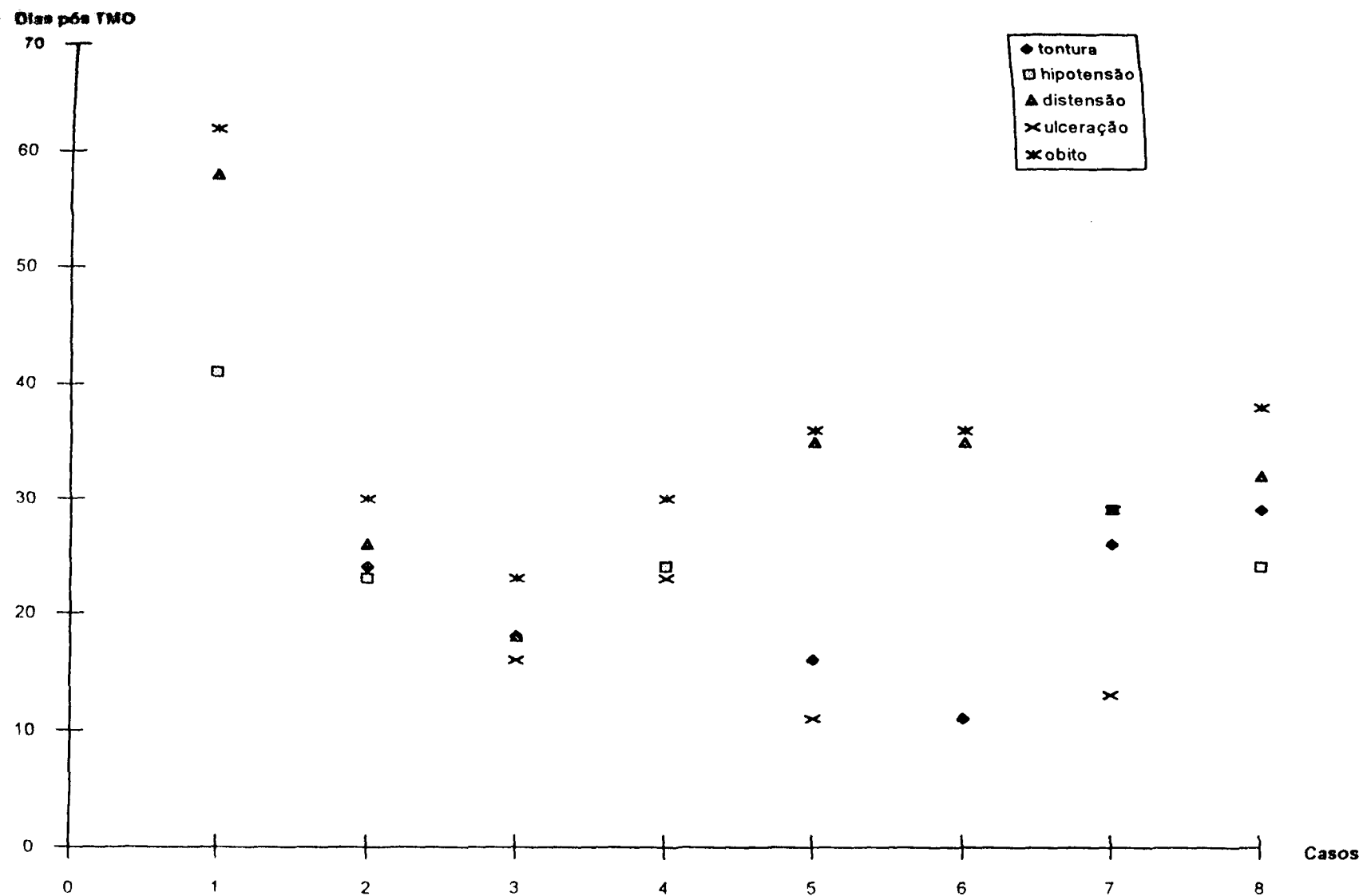


Figura 4 - Representação gráfica do início dos sinais e sintomas gerais, em relação aos dias pós-TMO. Os casos foram enumerados em ordem cronológica de ocorrência de EW. Vide apêndice para maiores detalhes.

Em três pacientes foi realizada endoscopia digestiva alta: no caso 1 detectou-se esofagite herpética e monilíase; no caso 7, esofagite difusa e gastrite e no caso 8, esofagite moderada e gastrite erosiva moderada.

O achado mais significativo detectado na ocasião foi a acidose metabólica de causa não-explicada. Sua detecção variou do dia +13 até +56, com média de 27 dias. Em 2 pacientes (casos 1 e 8), o início da complicação metabólica foi mais tardia. No caso 1, em que pese alta hospitalar, no dia +40 o paciente foi reinternado com crises convulsivas, esofagite herpética e baixa ingesta calórica, razão pela qual foi reintroduzida nutrição parenteral total, do dia +48 até +56. No caso 8, o paciente também recebeu alta hospitalar no dia +27, retornando 3 dias após com febre, náuseas e vômitos, candidíase oral e baixa alimentar. Recebeu antibioticoterapia e nutrição parenteral total do dia +32 até +37.

O ânion GAP - $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ é utilizado para um rápido diagnóstico de detecção de ácidos não-conhecidos causadores da acidose. Quando está elevado é presumível que o lactato está acima de 15-20 mmol/l ou mg%. Nos casos estudados, o ânion GAP variou de 20 a 36,3. Esse cálculo não foi possível em 2 pacientes (casos 7 e 8), devido à falta de determinação do cloro.

O ácido láctico foi dosado em 2 pacientes. O resultado variou de 18 a 64,7 mg% (caso 2) e de 29 a 61 mg% (caso 3). O tempo decorrido entre o diagnóstico de acidose metabólica e o óbito variou de 1 a 11 dias, média de 6. A tabela 3 sumariza estes dados.

CASOS	DIA ACIDOSE	TEMPO EVOLUÇÃO	ÓBITO PÓS-TMO
1	+56	5	+61
2	+23	7	+30
3	+13	10	+23
4	+21	7	+30
5	+14	11	+25
6	+31	5	+36
7	+27	2	+29
8	+37	1	+38

Tabela 3: Demonstra do dia da detecção da acidose, tempo de evolução e óbito em dias pós-TMO. Os casos foram enumerados segundo a ordem cronológica de ocorrência da EW.

A manifestação neurológica mais comum foi confusão mental, seguida de coma e papiledema. Foi detectado nistagmo em 3 pacientes e, em 2, cegueira. Estes dados estão demonstrados na figura 5 e, na figura 6, a sua ocorrência na 3ª semana pós-TMO.

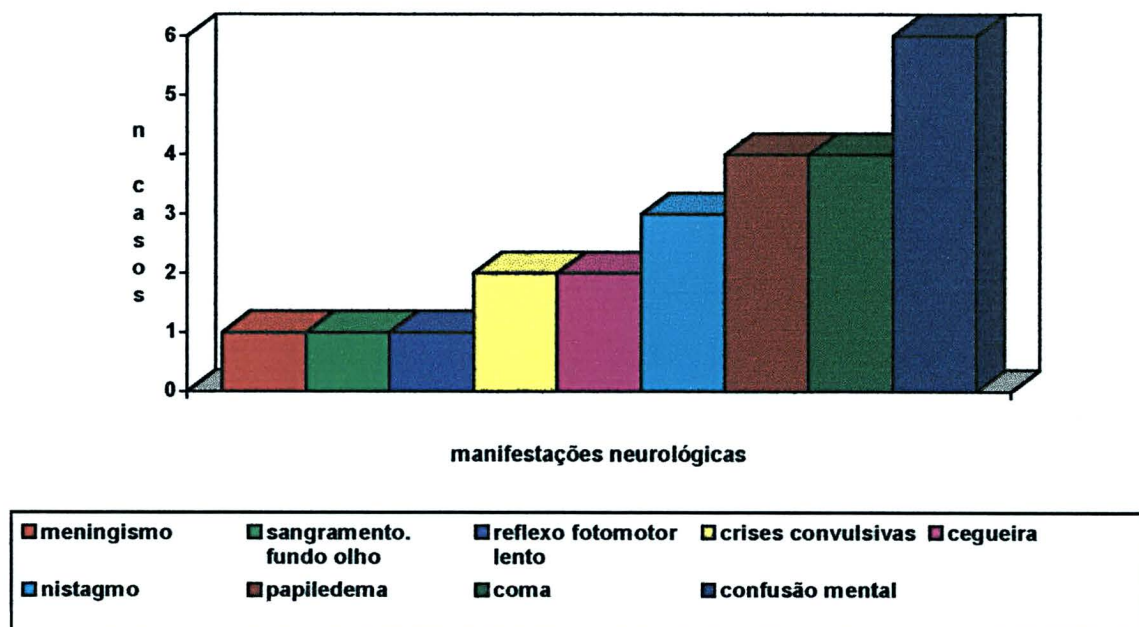


Figura 5: Representação gráfica das manifestações neurológicas detectadas nos 8 pacientes com EW

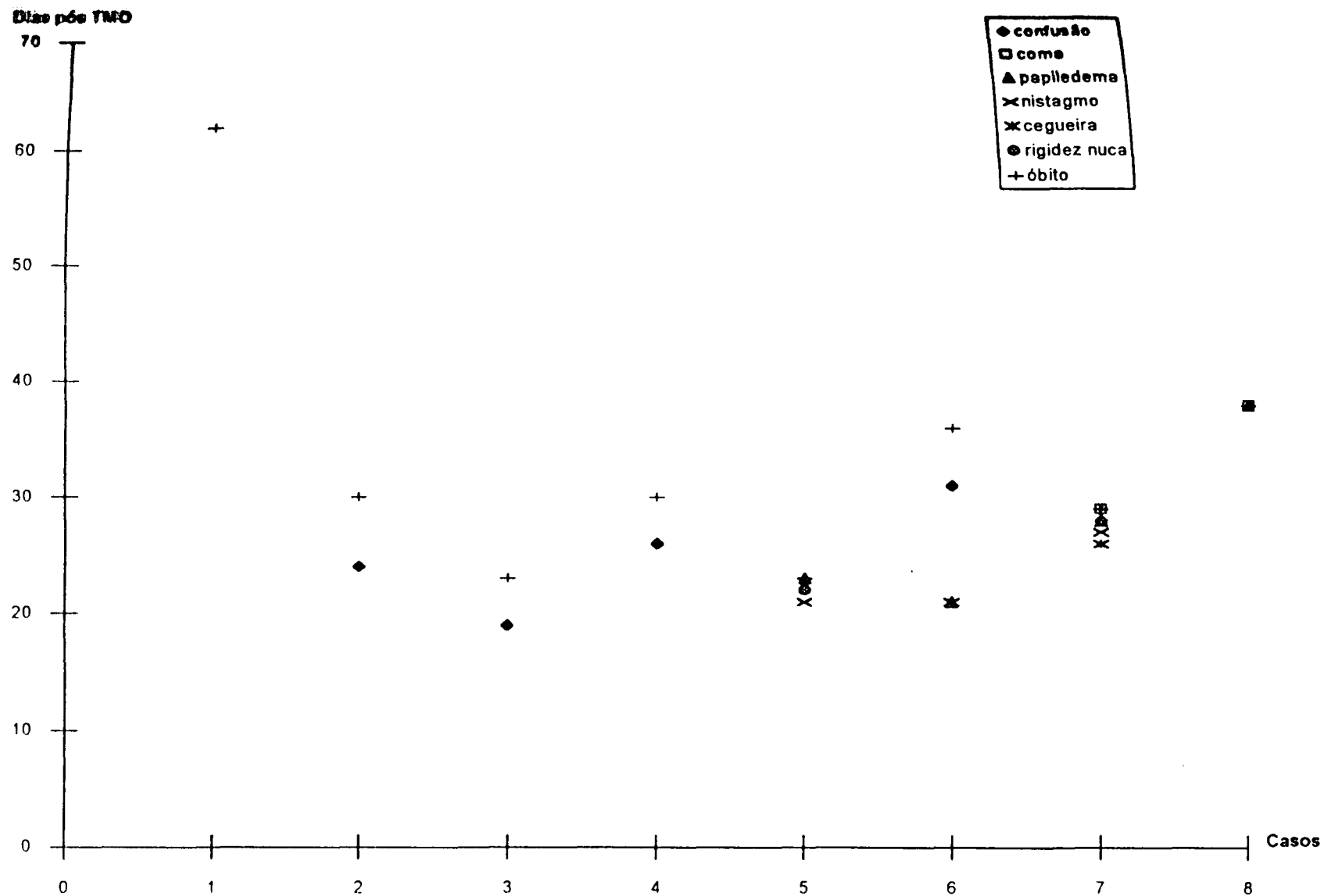


Figura 6 - Representação gráfica do início dos sinais e sintomas neurológicos, em relação aos dias pós-TMO. Os casos foram enumerados em ordem cronológica de ocorrência de EW. Vide apêndice para maiores detalhes.

A coleta do líquido cefalorraquidiano foi feita através de punção lombar em 6 pacientes (casos 1,3,4,5,6,7), dos quais 4 foram normais. Detectou-se hiperproteínoorraquia nos casos 5 e 7, de 1700 mg% e 112 mg% (normais até 50 mg%), respectivamente. No caso 5, o exame foi repetido, cuja nova amostra evidenciou 1550 mg%. Todas as pesquisas sorológicas e culturas para bactérias e fungos foram negativas.

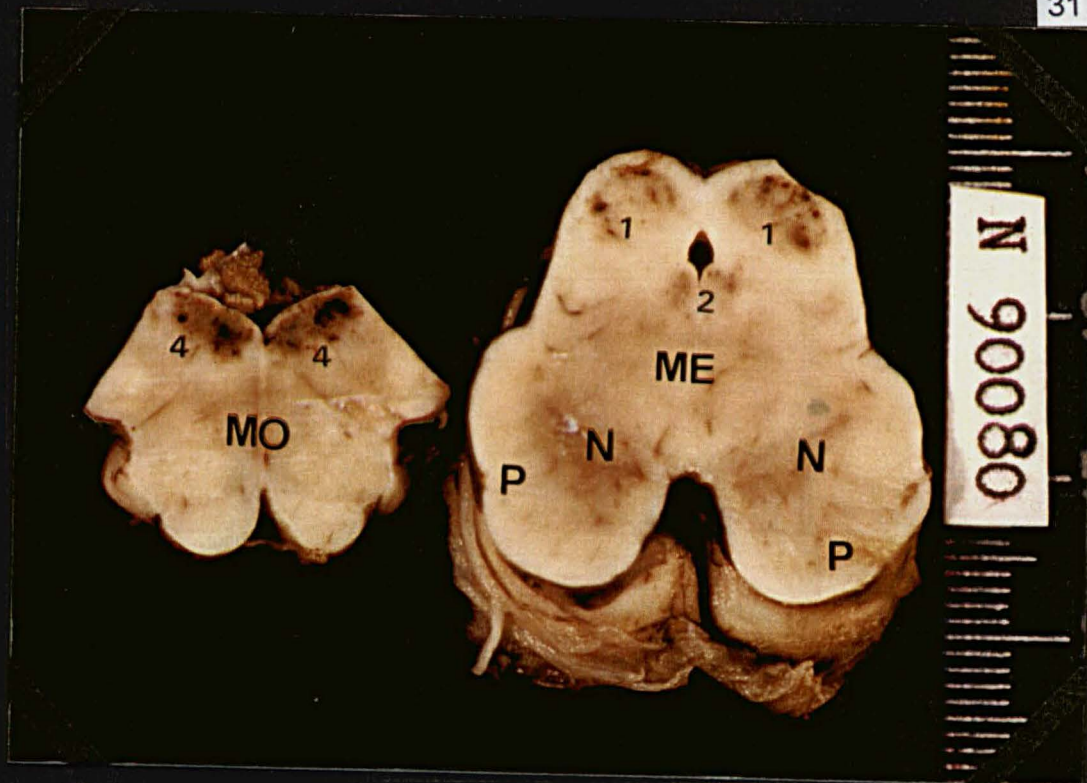
O exame do encéfalo demonstrou peso variando de 1050 a 1600 gramas (normal: mulheres 1100 a 1300 mg e homens 1200 a 1400 mg), contendo alterações inespecíficas (tabela 6), incluindo espessamento e congestão de leptomeninges, focos de hemorragia subaracnóidea e subdural. Cortes coronais permitiram a detecção de dilatação ventricular, consequência de graus variados de atrofia cerebral, palidez da substância negra e inúmeros focos de hemorragia petequeal periventricular e periaquedutal acometendo regiões ao redor do 3º ventrículo e tronco cerebral.

ALTERAÇÕES MACROSCÓPICAS	Nº PACIENTE S	%	CASOS
Espessamento de leptomeninges com congestão	7	87,5	1,2,3,4,5,7,8
Alterações periventriculares	7	87,5	1,2,3,4,6,7,8,
		5	
Dilatação ventricular	3	37,5	2,3,6
Substância negra pálida	2	25	2,3
Hemorragia subaracnóidea focal	2	25	1,2
Contusão frontotemporal antiga	1	12,5	6
Hemorragia subdural temporal	1	12,5	1
Abscesso cerebral occipital	1	12,5	1

Tabela 4: Achados macroscópicos dos 8 pacientes com encefalopatia de Wernicke.

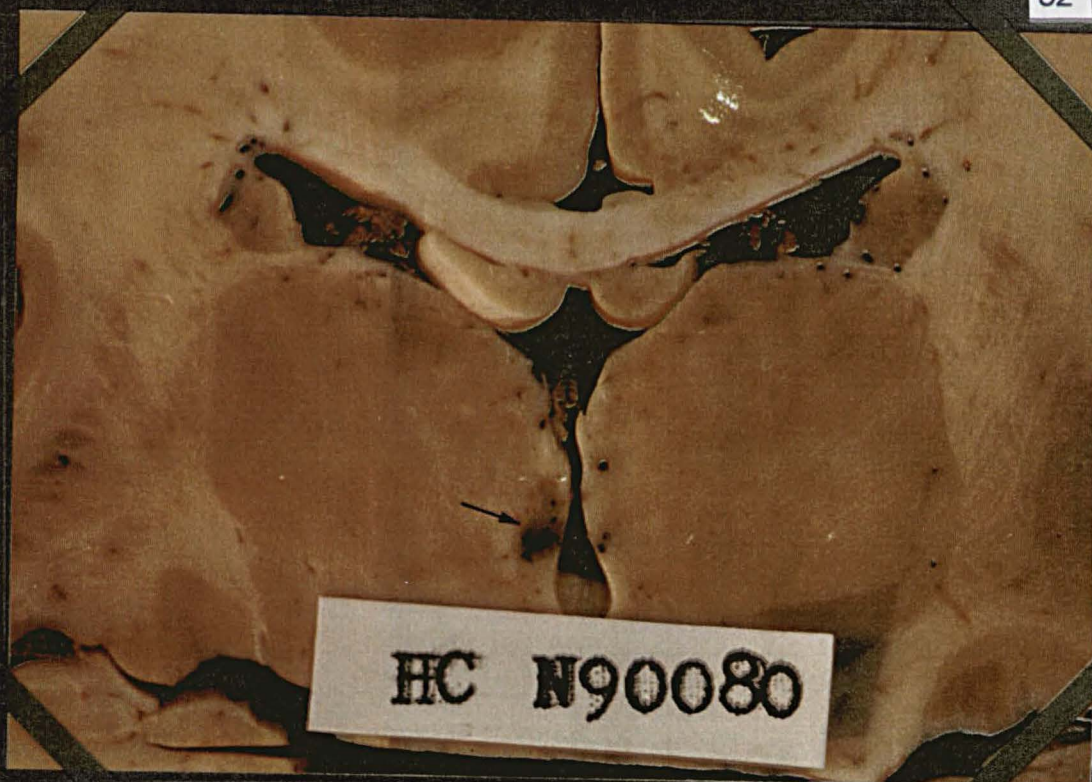
Alterações macroscópicas demonstraram similaridade entre os casos, representada pela distribuição periventricular e macroscópica dos focos de hemorragia petequial características da EW(como demonstrado nas figuras 7A,B, 8A,B, 9A).

No caso 1 detectou-se, ainda, abscesso cerebral e, no caso 6, evidência de contusão frontotemporal antiga, confirmada por história de trauma automobilístico prévio (vide apêndice).



Figuras 7A e 7B (caso 7)

Cortes anatômicos em nível de medula oblonga (MO), mesencéfalo (ME) e ponte (Po) demonstram hemorragias petequiais em colículos inferiores (1), substância peri-aquedutal (2), assoalho do 4º ventrículo (3) e núcleos dos nervos hipoglosso e núcleo dorsal do vago (4).



Figuras 8A e 8B (casos 7 e 8)

Cortes coronais em nível de tálamo do caso 7 (4A) e caso 8 (4B). Fica registrada a grande similaridade na distribuição das lesões petequiais periventriculares (seta).

C = corpo caloso

F = fórmix

A = núcleo caudado

H = hipocampo

G = corpo geniculado lateral

I = cápsula interna.

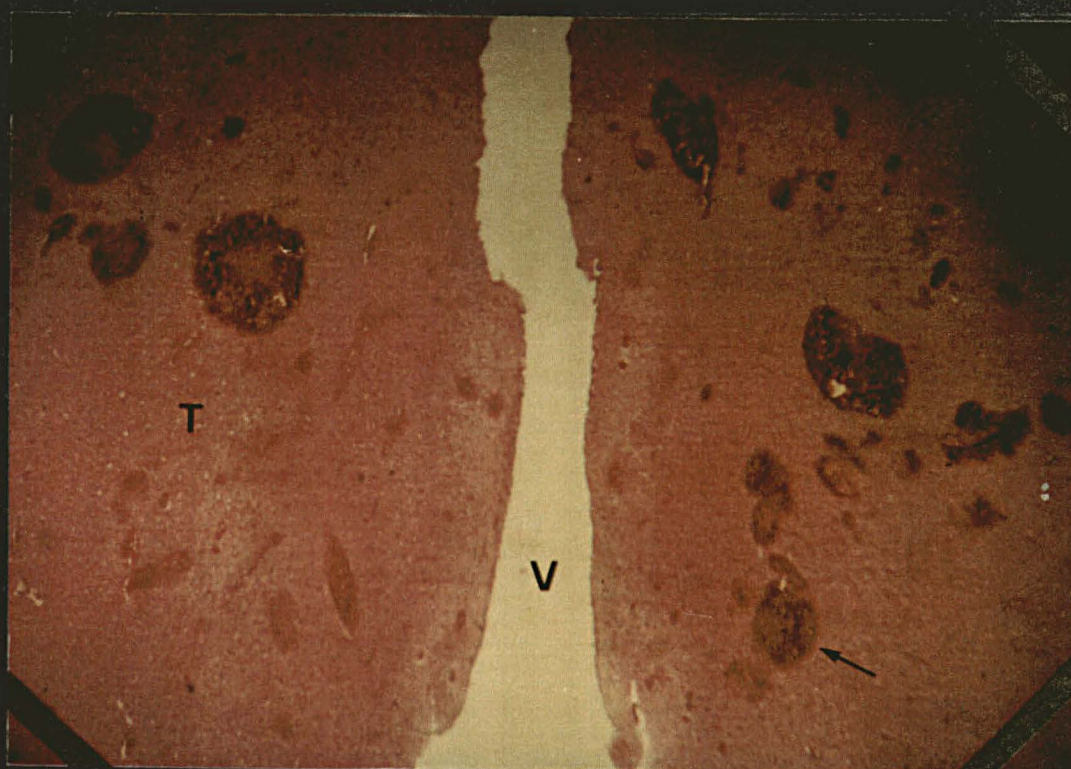


Figura 9 (caso 6)

Corte coronal de cérebro em nível de tálamo (T), demonstrando inúmeras hemorragias petequiais (seta) na região adjacente ao 3° ventrículo (V).

A - macrofotografia x 0,5

B - corte histológico HE x 25.

As áreas contendo petéquias constituíram a principal anormalidade e a distribuição como observada na tabela 5. Observou-se que a medula oblonga estava comprometida em todos os casos.

LOCAIS ANATÔMICOS AFETADOS	Nº PACIENTES	CASOS	ESTRUTURAS	
			COMPROMETIDAS	CASOS
Medula oblonga	8	1,2,3,4,5, 6,7,8	8 núcleos dorsais do vago 2 núcleos do hipoglosso 1 núcleo vestibular	1,2,3,4,5,6,7,8 6,7, 7
Hipotálamo	4	5,6,7,8	1 núcleo paraventricular e supra -óptico	8
Mesencéfalo	3	4,6,7	1 corpo quadrigeminado e III par 1 colículo 1 IV par	6 7 7
Ponte	3	5,6,7	1 lócus coeruleos	6
Tálamo	2	6,8	1 núcleo talâmico anterior	8
Cerebelo	1	6	periventricular	6
Neurite óptico	1	7	nervo óptico	7

Tabela 5: Demonstração dos locais anatômicos acometidos nos 8 pacientes de EW.

A representação gráfica dos locais acometidos está disposta na figura 10.

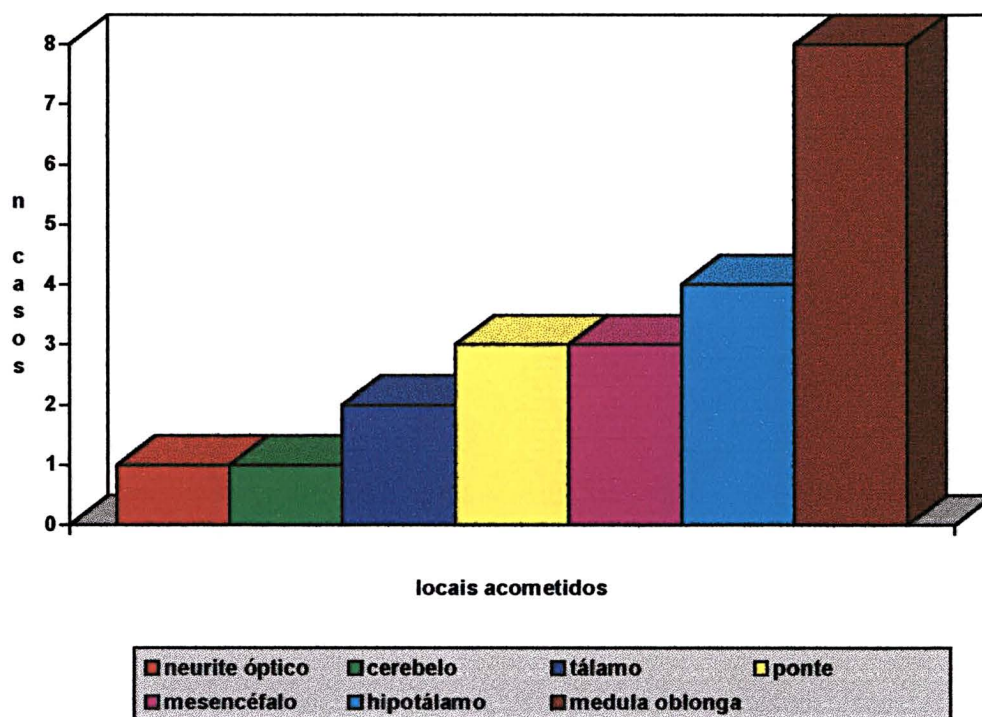


figura 10 : Representação gráfica dos locais comprometidos no EW.

As alterações microscópicas observadas incluíram hemorragia perivascular e de neurópilo (figuras 9B, 11A,B, 12A,B), associada com neoformação capilar reacional. Em todos os 8 casos a apresentação foi aguda, a perda neuronal e gliose observadas foram discretas com ocasionais astrócitos com citoplasma amplo e fibrilar (figuras. 12A,B). Os capilares neoformados apresentam endotélio por vezes tumefeito e em raras situações notou-se necrose fibrinóide da parede dos vasos (figuras 11A,B e 12A,B).

Todos os pacientes estudados no presente trabalho não apresentaram lesões em corpos mamilares, que é sítio reconhecido de comprometimento em EW pós-alcoolismo (figura 13).

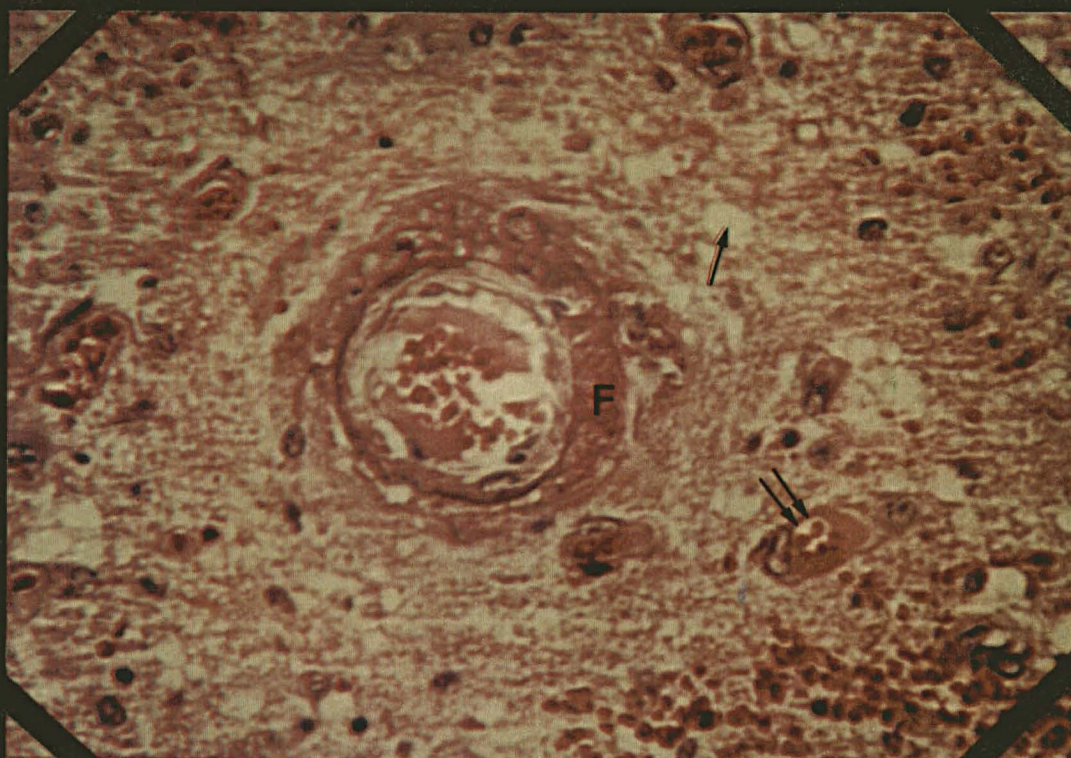


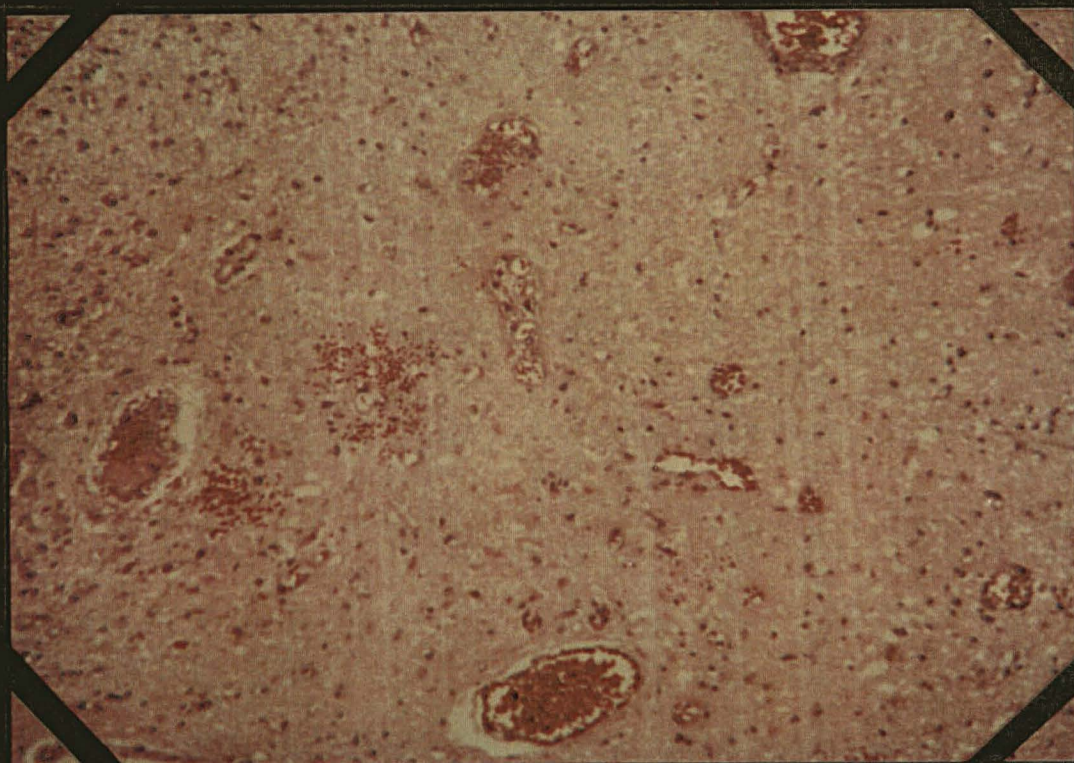
Figura 11 (caso 6)

Cortes histológicos em nível de núcleo dorsal do vago.

A - Extensas áreas de hemorragia petequeal e vasos congestionados (C). As áreas afetadas são preferencialmente periventriculares (V). HE x 100.

B - Vaso sanguíneo com necrose fibrinóide (F), edema do neurópilo (seta) e neoformação capilar (seta dupla). HE x 400.

A



B

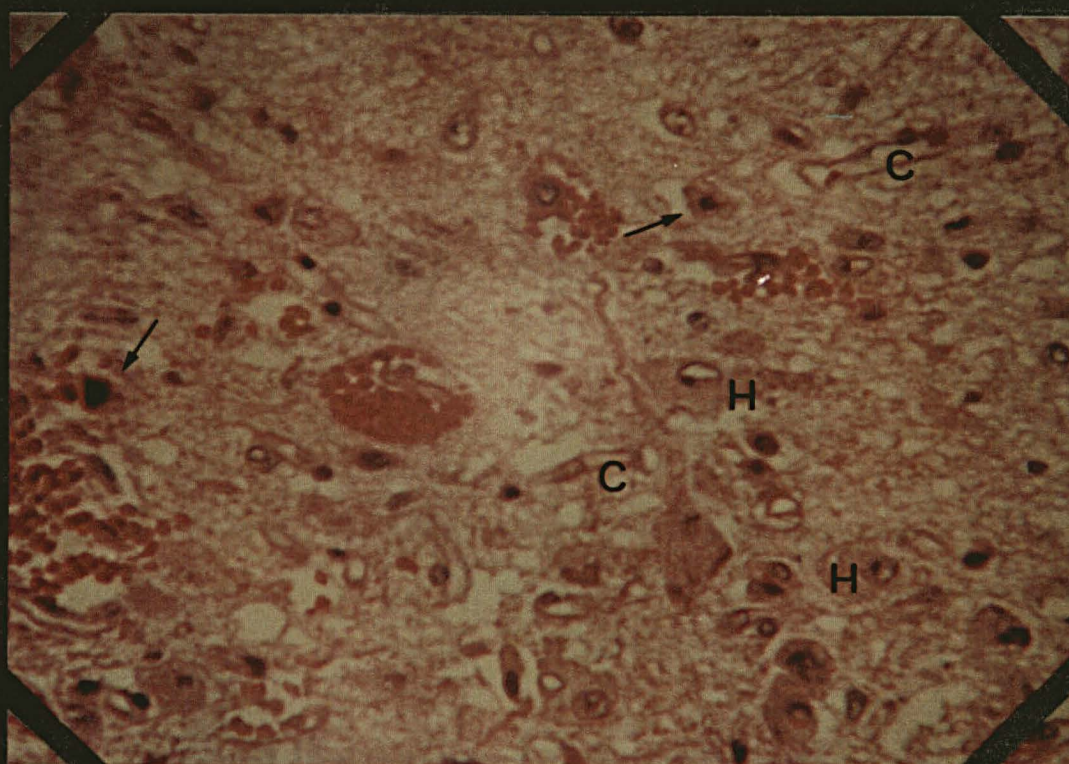


Figura 12 (caso 8)

A - Fotomicrografia demonstrando hemorragia petequial, vasos congestos, redução neuronal e edema em hipotálamo. HE x 100.

B - Detalhe histológico mostrando neurônios hipóxicos (setas), astrócitos hiperplasiados (H) e neoformação capilar (C). HE x 400.

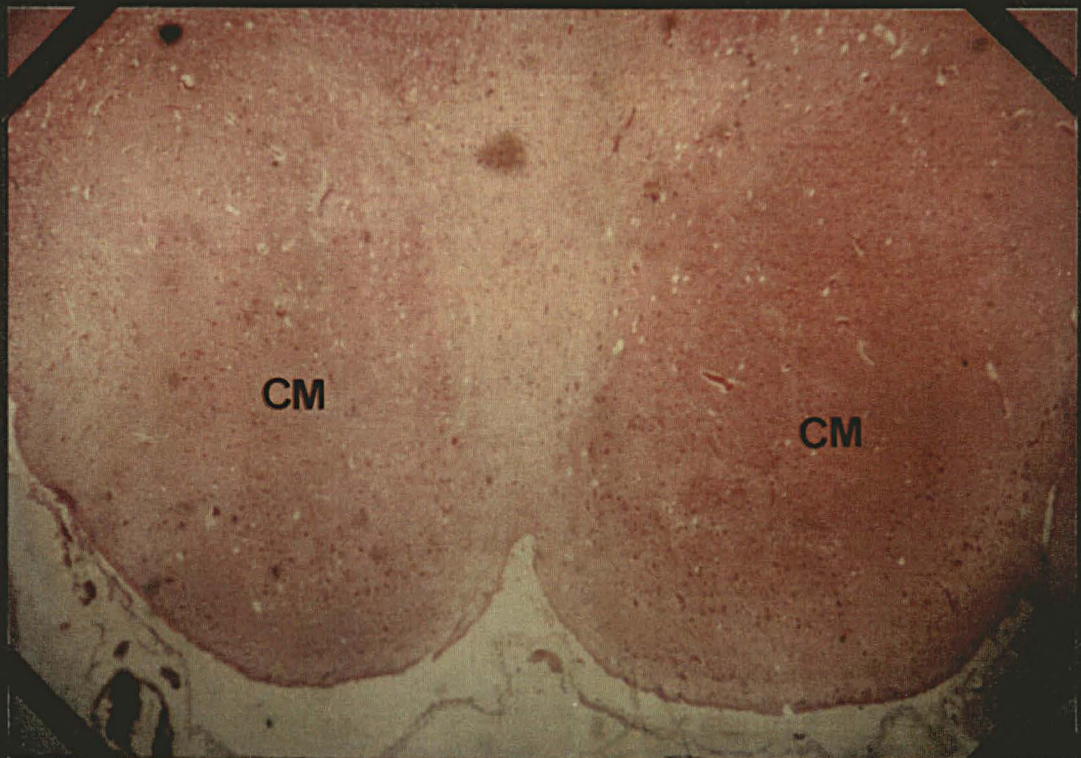


Figura 13 (caso 6)

Corte histológico demonstrando corpos mamilares (CM) preservados. A ausência de lesões nos corpos mamilares foi comum a todos os casos. HE x 25.

5. DISCUSSÃO

Embora a EW seja conhecida desde 1881, ainda hoje pode passar despercebida e ser um achado à necropsia, tanto em pacientes alcoolistas quanto em não- alcoolistas, como ocorreu nestes 8 casos descritos.

A prevalência estimada de EW no Boston City Hospital é de 3% de todas as desordens neurológicas atribuídas ao alcoolismo e 0,13% de todas as admissões hospitalares. No Massachusetts General Hospital a média é de um caso novo por mês, numa incidência de 0,05% das admissões. Craviotto et al estudaram 1600 casos de necropsias no Bellevue Hospital e encontraram incidência de 1,7% (64). Harper avaliou, entre 1973 e 1981, 4677 cérebros de pacientes com idade superior a 20 anos. Foram encontrados 131 casos com alterações patológicas compatíveis com EW (65). Pittella et al avaliaram 1665 encéfalos e encontraram 36 casos (2,2%) com EW. A alta incidência de EW no Brasil pode ser consequência das más condições de nutrição da população em geral.(66).

Das manifestações clínicas gerais observadas nos 8 pacientes, chamava atenção a persistência de náuseas e vômitos. Geralmente isto ocorre na fase do condicionamento e está relacionados à quimioterapia e à radioterapia. Não havia justificativa aparente para tal ocorrência. Além disso, a resposta aos agentes anti-eméticos, como a metoclopramida, era pobre.

Outros dados clínicos característicos observados em todos os pacientes foram apatia extrema, hiporexia e anorexia. Ressalta-se a apatia, com atitude de extrema indiferença a tudo e todos e diálogo espontâneo praticamente ausente. Estes sinais e sintomas de apatia, sonolência, inatividade e confusão mental da EW não podem ser relacionados com nenhuma lesão específica do encéfalo, mesmo em nível de microscopia óptica nos materiais de necropsia, conforme confirmam as observações de Victor, Adams e Collins (49).

Seis pacientes queixaram-se de tontura. Não foi possível determinar a causa, se decorrente da hipotensão arterial ou ataxia. Destes 6 pacientes, 4 apresentaram também hipotensão arterial, possivelmente refletindo a predisposição para instabilidade vascular (72). A hipotensão arterial foi

detectada em 6 pacientes. Na ocasião, este dado foi interpretado como depleção do espaço extra-celular ou relacionado a infecção, embora sem foco definido. Tem sido sugerida como causa da hipotensão a perda da regulação autonômica hipotalâmica, freqüentemente comprometida na EW. O defeito eferente simpático diminui a resistência vascular periférica, levando a hipotensão. A hipotensão postural é sensível à mudança no volume sanguíneo, mas não é dependente da hipovolemia para o seu desenvolvimento. Também não há dúvida que o beribéri cardíaco pode contribuir para a hipotensão postural (73 a 82). A rápida recuperação da hipotensão postural com tiamina sugere que a disfunção neuronal é devido a um mecanismo bioquímico reversível. Dos 6 pacientes que apresentaram hipotensão, 3 tinham lesões na região hipotalâmica; 1 caso apresentava lesão, embora sem manifestação de hipotensão arterial detectável clinicamente. Os achados parecem corroborar a hipótese de que distúrbios reversíveis ou progressivos a nível de hipotálamo possam gerar hipotensão arterial, evoluindo em casos mais graves para lesões estruturais detectáveis à necropsia.

Observou-se mudança no aspecto da mucosa oral em 3 pacientes, constituindo-se de intensa hiperemia, inclusive da língua, com despapilamento. Este dado foi conflitante com a evolução habitual da mucosite, que, geralmente, na 3ª semana pós-TMO, já apresenta regressão, inclusive permitindo ao paciente alimentar-se. Victor, Adams e Collins avaliaram 245 pacientes alcoolistas com Síndrome de Wernicke-Korsakoff e encontraram 36% dos pacientes com hiperemia ou atrofia das papilas das línguas. São relatadas na literatura várias manifestações clínicas de cavidade oral causada por deficiência de vitaminas do complexo B, tais como: palidez perioral, descamação dos lábios, queilose angular, aumento das marcas verticais dos lábios, alargamento das papilas fungiformes, edema da língua, dermatite seborréica da dobra nasolabial, língua magenta e macia (83). No STMO esta mudança da cavidade oral passou a ser considerada o prenúncio da acidose metabólica que, posteriormente, seria detectada nesses pacientes.

Vários autores como Shalhoub, Antoniou e Ebels descreveram síndrome inapropriada de hormônio antidiurético na EW. Esta síndrome tem sido produzida em cabras pela indução de lesão em núcleo supra-óptico. Victor, Adams e Collins encontraram lesões características em núcleos supra-ópticos

do hipotálamo em 16,7% e nos núcleos paraventriculares em 35% (84). Dos oito casos aqui avaliados, somente em um se detectaram-se lesões nos núcleos supra-ópticos e paraventriculares, porém sem exteriorização clínica.

Com relação à tríade clássica descrita na EW: oftalmoplegia, ataxia e confusão mental, somente 2 destes elementos foram detectados nestes 8 casos estudados. Harper, Giles e Jones estudaram 131 casos de pacientes com Síndrome Wernicke-Korsakoff, dos quais 97 com avaliação clínica documentada (desses, 94 eram alcoolistas). Dos 33 doentes que tiveram diagnóstico durante a vida, somente 16% apresentaram a tríade clássica, 28% com 2 sinais, 37% com 1 sinal e 19% sem sinal. Dos 64 pacientes não-diagnosticados em vida, somente 6% apresentaram a tríade clássica, 2 sinais em 28,15%, 1 sinal 38,5% e sem sinal, 27%. Nenhum dos 8 pacientes aqui avaliados apresentou a tríade clássica.

Detectaram-se 3 casos de nistagmo dentre os 8 pacientes avaliados (37,5%). Victor, Adams e Collins avaliando 232 casos, encontraram nistagmo em 198 doentes (85%). A incidência, ao tempo do 1º exame, foi menor porque alguns pacientes apresentaram completa paralisia conjugada (3 casos) e outros, do reto lateral (38 casos), em que o nistagmo só se tornou evidente após o tratamento instituído, com algum grau de recuperação da paralisia ocular. Em casos de nistagmo vertical e horizontal, os sintomas oculares correlacionaram-se com o grau das áreas envolvidas: núcleo vestibular, lócus coerúleos, região periaquedutal e núcleo do III par. A presença de nistagmo horizontal, como 1 sinal, correlaciona-se com áreas baixas do tronco.

Outro sinal ocular comumente encontrado foi a paralisia do reto lateral, quase sempre bilateral. Nos trabalhos de Victor, Adams e Collins, a anormalidade foi reconhecida no exame inicial em 125 pacientes (54% de 232 casos). Em 38 casos a paralisia do reto lateral era completa e em 87 era incompleta (49). Não foram observadas anormalidades do III e IV pares, exceto por ptose. Ocorreram paralisia ou diminuição devido ao desvio conjugado em 102 pacientes (44% de todos os pacientes com exame médico adequado) (49).

Observaram-se alterações visuais, tipo cegueira, em 2 dos 8 pacientes. Embora esta manifestação não seja característica da EW, em 1 deles foi

encontrada neurite óptica. Campbell e Russel também descreveram envolvimento do nervo óptico em alcoolista com EW .

O estado de confusão mental foi observado em 6 dos 8 pacientes. Os sinais precoces de sonolência, apatia, inatividade designada como estado de confusão global, não podem ser relacionados com lesão em nenhum local do encéfalo. Victor, Adams e Collins descreveram 4 casos de pacientes que morreram no estágio agudo da EW, somente com sintomas de confusão global proeminentes e os achados anatomopatológicos mostraram lesões em tálamo (49). Os sintomas poderiam ser devido ao efeito difuso da depleção de tiamina no encéfalo ou a apresentação de *delirium tremens* ou estupor metabólico. Estes mesmos autores examinaram 229 casos de pacientes com síndrome de Wernicke-Korsakoff e, no exame inicial, foram observados estados de confusão global em 128 (56%), desordem da memória em 131 (57%) e sem anormalidades mentais, 23 casos (10%). Esforços em correlacionar o defeito da memória e os núcleos afetados do diencéfalo e mesencéfalo resultaram em alto grau de correlação com lesões em corpos mamilares, núcleo dorsomedial do tálamo e parte medial do pulvinar. Nos 8 casos aqui relatados nenhum apresentou lesão estrutural em corpos mamilares. Estudos histológicos realizados em 43 casos que não apresentaram defeito de memória revelaram que todos tinham comprometimento dos corpos mamilares. As observações indicam que os mesmos podem estar significativamente afetados na ausência de defeito de memória, pois o envolvimento do núcleo médio dorsal do tálamo é essencial para este defeito (49).

Como descrito por Mair et al, há um grande número de trabalhos em alcoolistas com Psicose de Korsakoff, sem alteração do tálamo. Como corolário, lesões experimentais confirmam que os corpos mamilares não têm produzido defeito de memória. Em inúmeros exemplos de estudos experimentais e em pacientes não- alcoolistas, como nos portadores de trauma, alterações vasculares, neoplasias ou doenças degenerativas em que há lesão do núcleo talâmico (médio dorsal), tem-se constatado estado amnésico, sem lesão dos corpos mamilares.

Victor, Adams e Collins, na série de 229 pacientes com Síndrome de Wernicke-Korsakoff, encontraram 2 casos (1%) cuja manifestação inicial foi

coma. Peixoto, Santos e Pittella descreveram 36 casos de pacientes com EW e 11 deles com coma (66). Em nenhum deles o diagnóstico foi estabelecido em vida. Recomenda-se, por isso, a administração de altas doses de tiamina em doentes em coma de etiologia não- estabelecida(85 a 89).. Embora o coma seja sinal de mau prognóstico, pode ser revertido com tratamento adequado. No estudo aqui apresentado em que pese 4 pacientes (50%) apresentaram coma, em nenhum deles foi a manifestação inicial da EW.

Crises convulsivas generalizadas foram observadas em 2 casos (25%). Uma paciente apresentou no dia -5 do condicionamento e foi relacionada ao uso de bussulfan, um agente alquilante que em altas doses ultrapassa a barreira hematoencefálica e tem poder convulsinógeno (90). Ressalta-se que, durante os dias de uso do bussulfan e 1 dia após, é administrada difenilhidantoína, profilaticamente. A outra paciente que apresentou convulsão tinha abscesso cerebral, além dos achados da EW.

Foi realizado exame do líquido cefalorraquidiano em 6 pacientes, destes, 4 normais. Dois apresentaram proteinorraquia, oscilando de 112 (caso 1) a 1700 mg% (caso 5). Repetiu-se a coleta do líquido na paciente número 5 e a proteína foi de 1550 mg%. No caso número 1 a paciente apresentava abscesso cerebral e achados da EW e no caso 5, somente EW. Não foi encontrada desmielinização em nenhum destes casos, que pode ocorrer com o uso de ciclosporina-A(83). Não é descrita hiperproteinorraquia causada por EW. Victor, Adams e Collins analisaram 245 casos de pacientes, praticamente todos alcoolistas com EW ou psicose de Korsakoff, ou ambos. Desses, 166 foram submetidos a estudos do líquido, Encontraram-se alterações em 38, perfazendo 23% dos casos. Pelos dados de literatura conclui-se que o líquido não auxilia o diagnóstico de EW, apenas descarta doenças neurológicas associadas.

Destes 8 casos, somente um paciente (caso 1) foi submetido a eletroencefalograma. Esse exame demonstrou sinais de sofrimento cerebral difuso e depressão de ritmos, compatíveis com a correlação pós-morte de abscesso cerebral. Victor, Adams e Collins avaliaram 245 casos com síndrome de Wernicke-Korsakoff, dos quais 36 foram submetidos a eletroencefalograma na fase inicial da doença. Metade deles apresentou anormalidades usualmente na forma de diminuição difusa das ondas cerebrais, de grau leve a moderado. É

importante observar que o fluxo sanguíneo, a oxigenação e o consumo de glicose no diencéfalo e tronco estão reduzidos nos estágios agudos da doença (49). O defeito pode estar presente após semanas de tratamento. A profunda redução do metabolismo cerebral não reflete as anormalidades no eletroencefalograma ou a depressão do estado de consciência. Por isso, o eletroencefalograma não está indicado para o diagnóstico de EW, somente auxiliando a afastar outra doença associada.

Com relação à tomografia computadorizada cerebral, foi realizada em 4 dos 8 pacientes, e somente no caso 1 demonstrou alteração compatível com abscesso cerebral. Tanto a tomografia quanto a ressonância magnética podem ser úteis em diagnosticar estupor e coma em pacientes em cujo exame clínico seja difícil detectarem-se alterações oculares e ataxia (49). Alguns dados tomográficos associados aos dados clínicos podem auxiliar no diagnóstico da síndrome de Wernicke-Korsakoff (93 a 96). Os achados tomográficos e da ressonância magnética demonstram correlação com as necropsias, como o envolvimento talâmico, particularmente do núcleo dorsal medial (93). Podem ser encontradas lesões do parênquima cerebral, sem efeito de massa (93). A tomografia reflete principalmente o edema cerebral e raramente demonstra áreas de hemorragia. Isso se correlaciona com os achados de necropsia onde somente 10% dos casos examinados podem apresentar áreas de hemorragia (84). Nos 245 pacientes com síndrome de Wernicke-Korsakoff estudados por Victor, Adams e Collins, poucos foram submetidos a tomografia e ressonância magnética. Em 1 caso foi detectada lesão de baixa intensidade na região de corpo caloso, sugerindo diagnóstico de Marchiafava-Bignami (degeneração de corpo caloso). Em 2 casos foram observadas áreas de diminuição de atenuação simétrica e bilateral em área do núcleo dorsal medial, confirmando, assim, diagnóstico clínico de síndrome de Wernicke-Korsakoff. Em recente estudo de ressonância magnética, 7 de 9 casos apresentaram significativo grau de atrofia dos corpos mamilares, quando comparados com controles normais e com portadores de doença de Alzheimer.

Macroscopicamente, 7 pacientes (87,5%) apresentaram alterações periventriculares focais, características de EW. Harper avaliou 131 casos de alcoolistas e somente 5% tiveram alterações periventriculares hemorrágicas

(61). Peixoto, Santos e Pittella encontraram alterações periventriculares hemorrágicas em 5 dos 11 pacientes que apresentaram coma.

Nos cortes coronais, 3 pacientes (casos 2,3 e 6) apresentaram dilatações ventriculares, 2 deles tinham diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda e outro, de leucemia mielóide crônica. Harper detectou essa anomalia em 34% dos 131 casos (61). No caso 2 a hidrocefalia foi considerada moderada, com atrofia cerebral. Correlacionou-se esse achado com o diagnóstico de leucemia linfóide aguda e o tratamento profilático com radioterapia, metotrexato intratecal e uso de corticosteróide. Além destas possíveis causas, também houve condicionamento com radioterapia corporal total. Não foi detectada alteração de leucoencefalopatia necrotizante secundária ao uso de metotrexato intratecal. (97).

Destaca-se que nos 8 casos analisados não foram encontradas lesões macroscópicas ou microscópicas em corpos mamilares ou verme cerebelar. Em 131 casos de alcoolistas estudados por Harper foram encontrados 75% dos casos com lesões em corpos mamilares e 34% em verme cerebelar (49, 66). Vortmayer, Hagel e Laas descreveram 3 casos de pacientes com EW devido a nutrição parenteral e em 2 não houve envolvimento de corpos mamilares (98). Por isso, se a ressonância magnética não demonstrar lesões de corpos mamilares não se exclui o diagnóstico de EW, porque lesões de outros sítios podem caracterizar a EW, não sendo essencial o comprometimento dos corpos mamilares.

Em nenhum dos 8 casos foi encontrada atrofia cerebelar. No período de 1973 a 1976, Harper avaliou 51 casos de necropsias de alcoolistas com EW, no Royal Perth Hospital. O autor detectou 11% de atrofia cerebral (64). Em outro estudo, no período de 1973 a 1981, o mesmo autor analisou 131 casos portadores de EW e encontrou 21% de atrofia cerebelar (65). Este fenômeno provavelmente represente ação direta do álcool sobre o SNC.

Nos casos aqui descritos, a principal etiologia da EW foi associada à utilização de nutrição parenteral e sem reposição de tiamina (98 a 110). Outros fatores agravantes foram:

1. Nos casos 1,2,3,7 e 8, os pacientes eram portadores de leucemia aguda, já tinham recebido prévia quimioterapia agressiva. Já vinham de internamentos anteriores, com administração de planos parenterais, intercorrências, tais como anorexia e vômitos pelo tratamentos quimiorradioterápicos prévios e infecções . É possível que todos estes fatores tivessem diminuído os depósitos de tiamina, estimados em 30 mg. Esta hipótese baseia-se em descrições de literatura de pacientes que desenvolveram lactacidemia, de causa indeterminada ou mesmo EW (111 a 119). Pittella, Fonseca e Castri descreveram o caso de 1 paciente que apresentou EW durante o tratamento de leucemia mielóide aguda, tipo M3. O achado de necropsia mostrou lesões em corpos mamilares, compatíveis com a evolução de síndrome de Korsakoff (120).

2. Estados infecciosos aumentam a necessidade de vitamina B-1 (95). Todos os 8 pacientes foram considerados infectados no período de severa granulocitopenia e febre. Todos receberam antibioticoterapia de largo especto. Anderson et al aconselham suplementação de tiamina nos pacientes com infecção séria (96 e 97).

3. Durante períodos de grande stress exige-se maior quantidade de tiamina. Em experimentos animais detectou-se que a excreção de tiamina é aumentada no choque, hipóxia e intenso stress. Nesses casos a fosforilação pode estar prejudicada, resultando na perda do complexo tiamina-enzima, hidrolisada no plasma, com subsequente aumento da perda urinária de tiamina. Isso pode ser exarcebado pela hipofosfatemia, que pode ocorrer em pacientes criticamente enfermos e também na redução do trabalho miocárdico. Portanto, a deficiência de tiamina em unidade intensiva pode mimetizar choque cardiogênico ou séptico(123,123).

4. Muito embora não utilizada em grande escala, foi administrada furosemida, um potente diurético de alça, para controle do balanço hidrovolumico. Yoshiki et demonstraram que a administração de furosemida intra-peritoneal, em ratos Wistar, resultou no aumento da excreção urinária de tiamina (125). Seigmann et al avaliaram 23 casos de pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva, que usavam diuréticos. A dose variou de 80 a 240 mg, com duração de 3 a 14 meses. Foi encontrado alto efeito do pirofosfato de tiamina em 21 pacientes e somente em dois dos 16 pacientes-

controle. O estudo sugere que a terapêutica pode estar associada ao aumento da perda urinária e contribuir para diminuição da função cardíaca (126). Nos 8 casos descritos, o uso de furosemida deve ter também contribuído com o aumento de excreção urinária da tiamina (98, 99 e 100).

5. Anorexia, náuseas, vômitos, diarreia e mucosite devido à quimioterapia e radioterapia utilizadas durante o condicionamento são comuns. Por isso, não há ingestão adequada de alimentos e muitas vezes nem absorção adequada. Isto deve ter contribuído para a diminuição dos estoques de tiamina. Pittella e Castro descreveram o caso de 1 paciente portadora de leucemia mielóide aguda, tipo promielocítica, cujos achados de sistema nervoso central foram compatíveis com EW.

6. Para reduzir a quantidade de possíveis microrganismos patogênicos é sempre ofertada alimentação cozida. As perdas de tiamina no cozimento dependem de diversos fatores, tais como temperatura, tempo de cocção, pH do meio e tipo de alimento. Nos cereais ela é retida, porque geralmente são cozidos lentamente e em temperatura moderada e não desprezada água do cozimento. Os produtos assados perdem cerca de 15% de tiamina original. As perdas da carne cozida variam de 25 a 50% do valor em estado cru. Nos vegetais cozidos até 15% da tiamina são dissolvidos na água do cozimento e até 22% podem ser destruídos. Se a água do cozimento for eliminada, as perdas da tiamina podem ser de 20 a 35% (48).

7. Zaanen e Lelie descreveram pacientes que apresentaram deficiência aguda de tiamina devido ao consumo pelas células tumorais de rápido crescimento (câncer 92). Os leucócitos contêm concentração relativamente alta de enzimas dependente da tiamina (119). Na espécie humana, a atividade da transcetolase nos leucócitos é 93 vezes maior do que nos eritrócitos. Provavelmente, nos tumores de rápido crescimento há consumo aumentado de tiamina. Destes 8 casos descritos, 3 eram portadores de leucemia mielóide crônica em fase crônica e os 5 com leucemia aguda estavam em remissão medular da doença. Por isso é muito pouco provável que a doença de base tenha contribuído para a deficiência aguda de tiamina.

Os fatores descritos podem ter influenciado na intensidade de deficiência de tiamina.

6. CONCLUSÕES

1. A administração de nutrição parenteral sem suplementação de tiamina desencadeou a encefalopatia de Wernicke, confirmada pelos achados neuropatológicos. Ressalta-se a falta de controle de qualidade dos medicamentos utilizados no País.
2. A hiperproteínorraquia detectada no exame do líquido cefalorraquidiano não é descrita como achado de EW. Detectou-se neste estudo 2 pacientes com níveis elevados de proteína, sem outra causa para justificá-la, além dos achados anatomopatológicos da EW. Questiona-se este achado como sugestivo de EW.
3. Como amplamente aceito na literatura médica mundial, a EW nem sempre se exterioriza com sinais e sintomas clássicos, como originalmente descrito por Wernicke.
4. Em pacientes com fatores predisponentes à deficiência de tiamina, como em pacientes submetidos a tratamento de alta complexidade, como o transplante de medula óssea, que apresentem sinais e/ou sintomas compatíveis com déficit de vitamina B-1, sugere-se o teste terapêutico com tiamina.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 RAPPEPORT, JOEL M. Indications and Applications of Bone Marrow Transplantation. In: Hoffman, Ronald; Benz, Edward Jr; Shattil, S.J.; Furie, B. Cohen, Harvey Jr. **Hematology-Basic Principles and Practice**. New York: Churchill Livingstone Inc, 1991, p. 230-241.

- 2 BEUTLER, ERNEST. Introduction In: **Clinical Bone Marrow Transplantation**. Blume, Karl G.; Petz, Lawrence D. Churchill Livingstone Inc, New York, 1983, p 1-13.

- 3 CHAMPLIN, R. D.; GALE, R. P. The early complications of bone marrow transplantation. **Seminars in Oncology**, 2:101-108, 1984.

- 4 SULLIVAN, KEITH M.. Complications of bone marrow transplantation . In: Hoffman, Ronald; Benz, Edward Jr; Shattil, S.J. ; Furie, B. Cohen, Harvey Jr. **Hematology - Basic Principles and Practice**. New York: Churchill Livingstone Inc, 1991, p. 242-249.

- 5 WEISDORF, D. J.; BOSTROM, D. R.; MATTINGLY, P. W.; PIHLSTROM, P. F.; HAAKE, R.; GOLDMAN, A.; WOODS, W.; RAMSAY, N. K.C.; KERSEY, J.H. Oropharyngeal mucositis complicating bone marrow transplantation: prognostic factors and the effect of chlorhexidine mouth rinse. **Bone Marrow Transplantation**, 4:89-95, 1989.

- 6 CHAPKO, M. K.; SYRJALA, K. L.; SCHILTER, L.; CUMMINGS, C.; SULLIVAN, K. M. Chemoradiotherapy toxicity during bone marrow transplantation: time course and variation in pain and nausea. **Bone Marrow Transplantation**, 4: 181-186, 1989.

- 7 MEER, J. W. ; GUIOT, H. F. L.; BRORK, P. J.; FURTH, R. Infectious in bone marrow transplantation. **Seminars in Hematology**, 2: 123-137, 1984.

- 8 JONES, R. J.; LEE, K. S. K.; BESCHORNER, W. E.; VOGEL, V. G.; GROCHOW, L. B.; BRAINE, H. G.; VOGELSANG, G. B.; SARAL, R.; SANTOS, G. W.; SENSENBRENNER, L. L.; . Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. **Transplantation**, **44**: 778-783, 1987.

- 9 TABAK, DANIEL G. Tranplante de Medula. In: Gilberto Schwatrmann. **Oncologia Clínica - Princípios e Prática**. Artes Médicas: Porto Alegre, 1991, 171-180.

- 10 McDONALD, G. B.; HINDS, M. S.; FISHER, L. D.; SCHOCH, H. G.; WOLFORD, J. L.; BANAJI, M.; HARDIN, B. J.; SCHULMAN, H. M.; CLIFT, R. A.; Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. **Annals of Internal Medicine**, **118**: 255-267, 1993.

- 11 SHULMAN, H. M.; HINTERBERGER, W. Hepatic veno-occlusive disease-liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation, **Bone marrow Transplantation**, **10**: 197-214, 1992.

- 12 DEEG, H. J.; MEYERS, J. D.; STORB, R.; GRAHAM, T. C.; WEIDEN, P.L. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on hematological recovery after total body irradiation and autologous marrow infusion in dogs. **Transplantation**, **28**: 243-246, 1979.

- 13 ANASETTI, C.; AMOS, D.; BEATTY, P. G.; APPELBAUM, F. R.; BENSINGER, W.; BUCKNER, D.; CLIFT, R.; DONEY, K.; MARTIN, P. J.; MICKELSON, E.; NISPEROS, B.; O'QUIGLEY, J.; RAMBERG, R.; SANDERS, J. E.; STEWART, P.; STORB, R.; SULLIVAN, K. M.; WITHERSPOON, R. P.; THOMAS, E. D.; HANSEN, J. A. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. **The New England Journal of Medicine**, **320**: 197-204, 1989.

- 14 McDONALD, G. B.; SHULMAN, H. M.; SULLIVAN, K. M.; SPENCER, G. D.
Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation.
Part I. **Gastroenterology**, **90**: 460-477, 1986.
- 15 MITSUYASU, R.T.; CHAMPLIN, R.E.; GALE, R.P.; HO, W.G.; LENARSKY, C.;
WINSTON, D.; SELCH, M.; ELASHOFF, R.; GIORGI, J. V.; WELLS, J.;
TERASAKI, P.; BILLING, R.; FEIG, S. Treatment of donor bone marrow with
monoclonal anti-T- cell antibody and complement for the prevention of graft-
versus-host disease. **Annals of Internal Medicine**, **105**:20-26, 1986.
- 16 MARTIN, P.J.; HANSEN, J.A.; BUCKNER, C.D.; SANDERS, J.E.; DEEG, H.J.;
STEWART, P.; APPELBAUM, F.R.; CLIFT, R.; FEFER, A.; WITHERSPOON,
R. P.; KENNEDY, M. S.; SULLIVAN, K. M.; FLOURNOY, N.; STORB, R.;
THOMAS, D. Effects of in vitro depletion of T cells in HLA-identical allogeneic
marrow grafts. **Blood**, **66**: 664-672, 1985.
- 17 KLINGEMANN, H. G.; STORB, R.; FEFER, A.; DEEG, H. J.; APPELBAUM, F.
R.; BUCKNER, C. D.; CHEEVER, M. A.; GREENBERG, P.D.; STEWART,
P. S.; SULLIVAN, K. M.; WITHERSPOON, R. P.; THOMAS. E. D.
Bone marrow transplantation in patients aged 45 years and older. **Blood**, **67**:
770-776, 1986.
- 18 BROSS, D. S.; TUTSCHKA, P. J.; FARMER, E. R.; BESCHORNER, W. E.;
BRAINE, H.G.; MELLITS,.; BIAS, W.B.; SANTOS, G.W. Predictive factors
for acute graft-versus-host disease in patients transplanted with HLA-identical
bone marrow. **Blood**, **63**: 1265-1270, 1984.
- 19 BORTIN, M. M. Acute and chronic graft-versus-host disease. **Transplantation
Proceedings**, **19**: 2655-2657, 1987.

- 20 STORB,R.; DEEG,H.J.; PEPE,M.; APPELBAUM,F.; ANASETI,,C.; BEATTY,P.; BENSINGER,W.; BERENSON.R.; BUCKNER,C.D.; CLIFT, R.; LONGTON, G.; HANSEN, J.; HILL, R.; LOUGHAN, T. JR; MARTIN, P.; SINGER, J.; SANDERS,J.; STEWART,P.; SULLIVAN,K.;WITHERSPOON,R.; THOMAS, E. D. Methotrexatre and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. **Blood**, **73**: 1729-1734, 1989.
- 21 DEEG,H.J.; LOUGHRAN,T.P.; STORB,R.; KENNEDY,M.S.; SULLIVAN,K.M.; DONEY,K.; APPELBAUM,F.R.; THOMAS,E.D. Treatment of human acute graft-versus-host disease with antithyocyte globulin and cyclosporine with or without methylprednisolone. **Transplantation**, **40**: 161-166, 1985.
- 22 ZAIA,J.A.; FORMAN,S.J.; GALLAGHER,M.T.; URBINA, E. V.; BLUME, K. G. Prolonged human cytomegalovirus viremia following bone marrow transplantation. **Transplantation**, **37**: 315-317, 1984.
- 23 WINSTON, D. J.; GALE, R. P. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection and disease after bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, **8**: 7-11, 1991.
- 24 MEYERS,J.D.; REED,E.C.; SHEPP,D.H.; THORQUIST,M.; DANDLIKER,P.S.; VICARY,C.A.; FLOURNOY,N.; KIRK,L.E.; KERSEY,J.H.; THOMAS.E.D.; BALFOUR, H. H. Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogenic marrow transplantation. **The New England Journal of Medicine**, **318**:70-75, 1988.
- 25 SCHIMIDT, G.M.; HORAK,D.A.; NILAND,J.C.; DUNCAN,S.R.; FORMAN,S.J.; ZAIA,J.A.; AND THE CITY OF HOPE-STANFORD-SYNTEX CMV STUDY GROUP. **The New England Journal of Medicine**, **324**: 1005-1011, 1991.
- 26 BOWDEN, R.; MEYERS, J. D. Prophylaxis of cytomegalovirus infection. **Seminars in Hematology**, **27**: 17-21, 1990.

- 27 MEYERS, J.D. Management of cytomegalovirus infection. **The American Journal of Medicine**, **85** : 102-106, 1988.
- 28 MEYERS, J. D. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection after marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, **3**: 95-104, 1988.
- 29 REED, E.C.; BOWDEN, R.A.; DANDLIKER, P.S.; LILLEBY, K.E.; MEYERS, J.D. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplantation. **Annals of Internal Medicine**, **15** november: 783-788, 1988.
- 30 ATKINSON, K. Chronic graft - versus - host disease. **Bone Marrow Transplantation**, **5**: 60-82, 1990.
- 31 McDONALD, G.B.; SHULMAN, H.M.; SULLIVAN, K.M.; SPENCER, G.D. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. **Gastroenterology**, **90**: 770-784, 1986.
- 32 RINGDÉN, O.; PAULIN, T.; LONNQVIST, B.; NILSSON, B. An analysis of predisposing to chronic graft - host disease. **Experimental Hematology**, **13**: 1062-1067, 1983.
- 33 VOGELSANG, G.B.; TAYLOR, S.; GORDON, G.; HESS, A. D. Thalidomide, a potent agent for the treatment of graft- versus-host disease. **Transplantation proceedings**, **18**: 904-906, 1986.
- 34 VOGELSANG, G.B.; HESS, A.D.; SANTOS, G.W. Thalidomide for treatment of graft - versus - host disease. **Bone Marrow Transplantation**, **3**: 393-398, 1988.
- 35 VOGELSANG, G.; FARMER, E. R.; HESS, A. D.; ALTAMONTE, V.; BESCHORNER, W. E. ; JABS, D.A.; CORIO, R.L.; LEVIN, L.S.; CALVIN, M.; WINGARD, J. R.; SANTOS, G. W. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. **The New England Journal of Medicine**, **326**: 1055-1058, 1992.

- 36 SCHILLER,G.; GALE,R.P.;. Perspective-Is there an effective therapy for chronic graft-versus-host disease? **Bone Marrow Transplantation**,11:189-192,1993.
- 37 LOPEZ,J.; ULIBARRENA,C.; GARCIA,L.J.; ODRIOZOLA,J.; ORTEYZA,J. P.; SASTRE,J.L.; NAVARRO,J.L.; Thalidomide as therapy for intestinal chronic GVHD. **Bone Marrow Transplantation**, 11:251-252,1993.
- 38 WINGARD,J.R.; PIANTADOSI,S.; VOGELSANG,G.B.; FARMER,E.R.; JABS,D. A.; LEVIN,L.S.; BESCHORNER,E.; CAHILL,R.A.; MILLER,D.F.;HARRISON, D.; SARAL,R.; SANTOIS,G.W. Predictors of death from chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. **Blood**, 74: 1428-1435, 1989.
- 39 SULLIVAN,K.M.; WITHERSPOON,R.P.; STORB,R.; WEIDEN,P.; FLOURNOY, N.; DAHLBERG, S.; DEEG, H. J.; SANDERS, J. E.; DONEY, K. C.; APPELBAUM, F. R.; McGUFFIN,R.; McDONALD, G. B.; MEYERS, J.; SCHUBERT, M. M.; GAUVREAU, J.; SHULMAN, H. M.; SALE, G. E.; ANASETTI, C.; LOUGHRAN, T. P.; STROM, S.; NIMS, J.; THOMAS, E. D. **Blood**, 72: 546-554, 1988.
- 40 CALISSENDORFF, B.; BOLME, P.; AZAZI, M. The development of cataract in children as a late side-effect of bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, 7: 427-429, 1991.
- 41 SULLIVAN, K. M.; DEEG, H. J.; SANDERS, J. E.; SHULMAN, H. M.; WITHERSPOON,R.P.; DONEY,K.; APPELBAUM,F.R.; SCHUBERT,M.M.; STEWART, P.; SPRINGMEYER, S.; McDONALD, G. B.; STORB, R.; THOMAS,E.D. Late complications after marrow transplantation. **Seminars in Hematology**, 21: 53-61, 1984.

- 42 SANDERS, J.E.; BUCKNER, C.D.; AMOS, D.; LEVY, W.; APPELBAUM, F.R.; DONEY, K.; STORB, R.; SULLIVAN, K.M.; WITHERSPOON, R.P.; THOMAS, E.D. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, 6: 813- 818, 1988.
- 43 SANDERS, J. E.; MAHONEY, S. P.; AMOS, D.; BUCKNER, C. D.; WITHERSPOON, R. P.; DEEG, H. J.; DONEY, K. C.; SULLIVAN, K. M.; APPELBAUM, F.R.; STORB, R.; THOMAS, E.D. Growth and development following marrow transplantation for leukemia. **Blood**, 68: 1129-1135, 1986.
- 44 HOVI, L.; RAJANTIE, J.; PERKKIO, M.; SAINIO, K.; SIPILA, I.; SIIMES, M. A. Growth failure and growth hormone deficiency in children after bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, 5: 183-186, 1990.
- 45 MARCUS, ROBERT E COULSTON, ANN M. Vitaminas hidrossolúveis. In: **AS BASES FARMACOLÓGICAS DA TERAPÊUTICA**. Goodmas e Gilman. Editora Guanabara-Koogan S.A., Rio de Janeiro, 1991, p. 1017-46 MARKS, JOHN. A.. Thiamine. In: **A guide to the vitamins-Their role in health and disease**. St. Leonard's House, Lancaster, 1975, p. 73-82.
- 47 CORBETT, CHARLES EDWARD. Vitaminas hidrossolúveis. In: **Farmacodinâmica**. Editora Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 1982, p.851-853.
- 48 ANDERSON, LINNEA; DIBBLE, MARJORIE V.; TIKKI, PIRKKOR.; MITCHELL, HELEN S.; RYNBERGEN, HENDERIKE J. Vitaminas hidrossolúveis. In: **Nutrição**. Editora Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 1988, p. 119-127.
- 49 VICTOR, MAURICE, ADAMS, RAYMOND D.; COLLINS, GEORGE ,H. **The Wernicke-Korsakoff. Syndrome and related neurologic disorders and malnutrition**. Philadelphia, F. A. Davis Company, 1988.
- 50 ADAMS, RAYMOND D.; VICTOR, MAURICE. **Principles of Neurology**, Singapore National Printers , Singapore, 1986.

- 51 SCHOCHET, SYDNEY S. JR.; NELSON, JEANNIE. Exogenous toxic-metabolic diseases including vitamin deficiency. In: **Textbook of Neuropathology**, Baltimore, Williams & Wilkens, 1991, p. 428-460.
- 52 ADAMS, RAYMOND, VICTOR, MAURICE. **Principles of Neurology**, Singapore, Mc Graw Hill Book Co, 1989, p. 820-845.
- 53 MAJOLINO, I.; CAPONETTO, A.; SCIMÉ, R.; VASTA, S.; FABBIANO, F.; CARONIA, F. Wernicke-like Encefalopathy After Autologus Bone Marrow Transplantation . **Haematologica**, **75**: 282-284, 1990.
- 54 ROVELLI, A.; BONOMI, M.; MURENO, A.; LOSCASIULLI, A.; LUDEZO, C. **Hematologica**, **75**: 579-581, 1990.
- 55 HOIROYDE, C. P.; MYERS, R. N.; SMINK, R. D.; PUTNAM, R. C.; PAUL, P.; REICHARD, A. Metabolic response to total parenteral nutrition in cancer patients. **Cancer Reserch**, **87**: 3109-3114, 1977.
- 56 REED,M.; LAZARUS,H.M.; HERZIG,R.H.; HALPIN,T.C.; GROSS,S.; HUSAK, M. P.; BLUMER, J. L. Cyclic parenteral nutrition during bone marrow transplantation in children. **Cancer**, **51**: 1563-1570, 1983.
- 57 WEISDORF,S.A.; LYSNE,J.; WIND,D.; HAAKE,R.J.; SHRP.H.L.; GOLDMAN, A.; SCHISSEL,K.; McGLAVE,P.B.; RAMSEY,N.K.; KERSEY,J.H. Positive effect of prophylatic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. **Transplantation**, **43**: 833-838, 1987.
- 58 HUTCHINSON,M.L.; CLEMANS,G.W.; SPRINGMEYER,S.C.; FLOURNOY,N. Energy expenditure estimation in recipients of bone marrow transplants. **Cancer**, **54**: 1734-1738, 1984.
- 59 MILLER,M.L.; SMITH,G.H. Muromonab-CD 3 in acute graft-versus-host disease. **Drug Intelligence and Clinical Pharmacy**, **23**: 236-237, 1988.

- 60 MARTIN, P. J.; HANSEN, J. A.; ANASETTI, C.; ZUTTER, M.; DURNAM, D.; STORB, R.; THOMAS, E. D. Treatment of acute graft-versus-host disease with anti-CD3 monoclonal antibodies. **American Journal of kidney diseases**, **21**: 149-152, 1988.
- 61 GORDON, COX. Neuropathological techniques. In: Bancroft, John D.; Stevens, Alan. **Theory and Practice of Histological Techniques**. New York, Churchill Livingstone, 1986, p.332-363.
- 62 HARPER, C. The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia-a neuropathological study of 131 cases. **Journal of Neurology, neurosurgery, and psychiatry**, **46**: 593-598, 1983.
- 63 GRUNNET, M. Changing incidence, distribution, and histopathology of Wernicke's polioencephalopathy. **Neurology**, **19**: 1135-1139, 1969.
- 64 HARPER, C. Wernicke's encephalopathy: a more common disease than realised. **Journal of Neurology, neurosurgery and psychiatry**, **42**: 226-231, 1979.
- 65 HARPER, C. G.; GILES, M.; JONES, R. F. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, **49**: 341-345, 1986.
- 66 PEIXOTO, M. A. L.; SANTOS, E. C.; PITTELLA, J. E. H. Coma and death in unrecognized Wernicke's encephalopathy. **Arquivo neuropsiquátrico**, **50**: 329-333, 1992.
- 67 NEAL, R.; HOWERDE, E. S. The Vitamins. In: Goodhart, R. S.; Shils, M. E. **Modern Nutrition in Health and Diseases**, Philadelphia, Lea & Febiger, 1978, p.191-197.
- 68 CARTE, C. O. Anaphylatic reaction to thiamine. **The Practitioner**, **211**: 565, 1973.

- 69 WREN,K.D.; SLOVIS,C.M. Is intravenous thiamine safe? **American Journal of Emergency Medicine**, 10: 165, 1992.
- 70 STEPHEN,J.M.; GRANT,R.; YEH,C.S. Anaphylaxis from administration of intravenous thiamine. **American Journal of Emergency Medicine**, 10: 61-63, 1992.
- 71 WRENN,K.D.; MURPHY,F.; SLOVIS,C.M. A toxicity study of parenteral thiamine hydrochloride. **Annals of Emergency Medicine**, 18: 121-124, 1989.
- 72 BIRCHFIELD, R. I. Postural hypotension in Wernicke's Disease. **American Journal of Medicine**, 36: 404-414, 1964.
- 73 CAMPBELL, C. H. The severe lacticacidosis of thiamine deficiency: acute pernicious or fulminating beriberi. **The Lancet**, 25: 446-449, 1984.
- 74 KEEFER,C.S. The beriberi heart. From the **Archives of Internal Medicine**,45: 1-22, 1930. Nutrition Classics.
- 75 ROBIN, E.; GOLDSCHAGER,N. Persistence of low cardiac output after relief of high output by thiamine in a case of alcoholic beriberi and cardiac myopathy. **American Heart Journal**, 80: 103-108, 1970.
- 76 JEFFREY,F.E.; ABELMANN,W.H. Recovery from proved shoshin beriberi. **The American Journal of Medicine**, 50: 123-128, 1971.
- 77 McINTYRE,N.; STANLEY,N.N. Cardiac Beriberi: Two Modes of Presentation. **British Medical Journal**, 3: 567-569, 1971.
- 78 Beriberi heart disease in a young alcoholic man. **Nutrition Reviews**, 40, n 2 1982.

- 79 ATTAS,M.; HANLEY,H.G.; STTULTZ,D.; JONES, M. R.; McALLISTER, R. G.
Fulminant beriberi heart disease with lactic acidosis: presentation of a case with evaluation of left ventricular function and reviw of pathophysiologic mechanisms. **Circulation**, **58**: 566-572, 1978.
- 80 IKRAM,H.; MASLOWSKI,A.H.; SMITH,B.L.; NICHOLLS,M.G. The, histopathological and hormonal features of alcoholic cardiac beriberi. **Quaterly Journal of Medicine**, **200**: 359-375, 1981.
- 81 Cardiovascular Beriberi. *The Lancet*, june, 1287, 1982.
- 82 KLEIN, A. Thiamine-deficiency cardiomyopathy. **Hospital Practice**, **15**: 21-22, 1986.
- 83 COLBY, R. A.; KERR,D.A.; ROBINSON,H.B.G.. **Color atlas of Oral Pathology** Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 126-127.
- 84 COOLES, P. E.; BORTHWICK, L. J. Inappropriate antidiuretic secretion in Wernicke's encephalopathy. **Postgraduate Medical Journal**, **58**: 173-174, 1982.
- 85 WALLIS, W. E.; WILLOUGHBY, E.; BAKER. Coma in the Wernick-Kosrsakoff syndrome. *The Lancet*, 401-402, 1978.
- 86 Wernicke's Encephalopat. **British Medical Journal**, **6185**: 291-292, 1979.
- 87 Clinicopathological conference. Two geriatric cases. **British Medical Journal**, 1768-1772, 1979.
- 88 Diagnostic Dilemma. Confusion, coma, and death from a preventable disease. **The American Journal of Australia**, **2**: 219-221, 1981.
- 89 REULER, J. B.; GIRARD,D.E.; COONEY, T. Wernicke's encephalopathy. **New England Journal of Medicine**, **312**: 1035-1039, 1985.

- 90 HASSAN,M.; EHRSSON,H.; SMERDMYR,B.; TOTTERMAN,T.; WALLIN,I.; OBERG,G.; SIMONSSON,B. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations bussulfan during high-dose therapy. **Bone Marrow Transplantation**, **4**: 113-114,1989.
- 91 REUCK, J. L.; SIEBEN, G. J.; PRAET, R.; NGENDEHAYO, P.; COSTER, W.; EECKEN, H. Wernicke's encephalopathy in patients with tumors of the lymphoid-hematopoietic systems. **Archives of Neurology**, **37**:338-341, 1980.
- 92 BURGER, P. C.; KAMENAR, E.; SCHOLD, C.; FAY, J. W.; PHILLIPS, G. L.; HERZIG,G. Encephalomyelopathy following high-dose BCNU therapy. **Cancer** **48**: 1318-1327, 1981.
- 93 McDOWELL,J.R.; LeBLANC,H.J. Computed tomographic findings in Wernicke-Korsakoff syndrome. **Archives Neurology**, **41**: 453-454, 1984.
- 94 MENSING,J.W.A.; HOOGLAND,P.H.; SLOOFF,J.L. Computed tomography in the diagnosis of Wernicke's encephalopathy: a radiological-neuropathological correlation. **Annals of Neurology**, **16**: 363-365, 1984
- 95 VICTOR,M. MR. in the diagnosis of Wernicke-Korsakoff syndrome. **AJNR**, **155**: 1315-1316, 1990.
- 96 GALLUCCI, M.; BOZZAO, A.; SPLENDIANI, A.; MASCIOCCHI, C.; PASSARIELLO, R. Wernicke encephalopathy: MR findings in five patients. **AJNR**, **155**: 1309-1314, 1990.
- 97 MEI LIU,H.; MAURER,H.S.; VONGSVIVUT,S.; CONWAY,J.J. Methotrexate encephalopathy. **Human Pathology**, **9**: 365-648, 1978..
- 98 VORTMEYER,A.O.; HANGEL,C.; LAAS,R. Haemorrhagic thiamine deficient encephalopathy following prolonged parenteral nutrition. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, **55**: 826-829, 1992

- 99 BAUGHMAN, F. A.; PAPP, J. P. Wernicke's encephalopathy with intravenous hyperalimentation: remarks on similarities between Wernicke's encephalopathy and the phosphate depletion syndrome. **The Mount Sinai Journal of Medicine**, **43**: 48-52, 1976.
- 100 NADEL, A. M.; BURGER, P. C. Wernicke's encephalopathy following prolonged intravenous therapy, **Jama**, **235**: 2403-2405, 1976.
- 101 MEYERS, C. C.; SCHOLET, S. J.; McCORMICK, W. F. Wernicke's encephalopathy in infancy. **Acta Neuropathologica**, **43**: 267-269, 1978.
- 102 LUDA, E. Wernicke's encephalopathy. **Acta of Neurology**, **37**: 255, 1980.
- 103 HARPER, C. G. Sudden, unexpected death and Wernicke's encephalopathy: a complication of prolonged intravenous feeding. **Aust N. Z. Med**, **10**: 230-235, 1980.
- 104 WATSON, A. J. S.; FINN, T.; TRONKIM, K. J. A. B. Acute Wernicke's encephalopathy precipitated by glucose loading. **Irish Journal of Medical Science**, **10**: 301-303, 1981.
- 105 VELEZ, R. J.; MEYERS, B.; GUBER, M. S. Severe acute metabolic acidosis (Acute beriberi): an avoidable complication of total parenteral nutrition **Journal of parenteral and enteral nutrition**, **9**: 216-219, 1985.
- 106 Deaths associated with thiamine-deficient total parenteral nutrition. **MMWR**. vol 38/03.
- 107 SEEAR, M. D.; NORMAN, M. G. Two cases of Wernicke's encephalopathy in children: an underdiagnosed complication of poor nutrition. **Annals of Neurology**, **24**: 85-87, 1988.
- 108 ANDERSON, S. H.; CHARLES, T. J.; Parenteral nutrition. **British Medical Journal**, **291**: 1723-1724, 1985.

- 109 BERIBERI CAN COMPLICATED TPN. Clinical Nutrition cases. **Nutrition Reviews, 45:** 239-243, 1987.
- 110 KITAMURA, K.; TAKAHASHI, T.; YAMAGUCHI, T.; HAGIWARA, A.; TANIGUCHI, H.; TANAKA, H.; HASHIMOTO, S. Postoperative TPN-induced lactic acidosis. **The Lancet, 340:** 1097-1098, 1992.
- 111 FIELD, M.; BLOCK, J.B.; LEVIN, R.; RALL, D.P. Significance of blood lactate elevations among patients with acute leukemia and other neoplastic proliferative disorders. **American Journal of Medicine, 40:** 528-543, 1966.
- 112 ROTH, G.J.; PORTE, D.J. Chronic lactic acidosis and acute leukemia. **Archives Internal Medicine, 125:** 317-321, 1970.
- 113 WATERHOUSE, C. Lactate metabolism in patients with cancer. **Cancer, 33:** 66-71, 1974.
- 114 SPECHLER, S.J.; EXPOSITO, A.L.; KOFF, R.S.; KI HONG, W. Lactic acidosis in oat cell carcinoma with extensive hepatic metastasis. **Archives Internal Medicine, 138:** 1663-1664, 1978.
- 115 MINTZ, U.; SWEET, D.L.; BITRAN, J.D.; ULTMANN, J.E. Lactic acidosis and diffuse histiocytic lymphoma (DHL). **American Journal of Hematology, 4:** 359-365, 1978.
- 116 FIELDS, A.L.A.; WOLMAN, S.L.; HALPERIN, M.L. Chronic lactic acidosis in a patient with cancer. **Cancer, 47:** 2026-2029, 1981.
- 117 SHAH, N.; WOLFF, J.A. Thiamine deficiency: probable Wernicke's encephalopathy successfully treated in a child with acute lymphocytic leukemia. **Pediatrics, 51:** 750-751, 1973.
- 118 ENGEL, P. A.; GRUNNET, M.; JACOBS, B. Wernicke-Korsakoff syndrome complicating T-cell lymphoma: unusual or unrecognized? **Southern Medical Journal, 84:** 253-256, 1991.

- 119 ZAAEN, H. C. T.; LELIE, J. Thiamine deficiency in hematologic malignant tumors. **Cancer**, **69**: 1710-1713, 1992.
- 120 PITTELLA, J.E.H.; CASTRO, L.P.F.. Wernicke's encephalopathy manifested as Korsakoff's syndrome in a patient with promyelocytic leukemia. **Southern Medical Journal**, **83**: 570-573, 1990.
- 121 SCRIMSHAW, N.S.; TAYLOR, C.E.; GORDON, J.E. Interactions of nutrition and infection. **The American Journal of the Medical Sciences**, **237**: 367-403, 1959.
- 122 ANDERSON, S. H.; CHARLES, T. J.; NICOL, A. D. Thiamine deficiency at a district general hospital: report of five cases. **Quarterly Journal of Medicine**, **216**: 15-32, 1985.
- 123 FRIED, R. T.; LEVY, M.; LEIBOWITZ, A. B.; BRONSTER, D. J.; IBERTI, T. J. Wernicke's encephalopathy in the intensive care patient. **Critical Care Medicine**, **18**: 779-780, 1990..
- 124 McCONACHIE, I.; HASKEW, A. Thiamine status after major trauma. **Intensive Care Medicine**, **14**: 628-631, 1988.
- 125 YUI, Y.; ITOKAWA, Y. KAWAI, C. Furosemide induced thiamine deficiency. **Cardiovascular Research**, **14**: 537-540, 1980.
- 126 SELIGMANN, H.; HALKIN, H.; RAUCHFLEISCH, S.; KAUFMANN, N.; TAL, R.; VERED, Z.; EZRA, D. Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: a pilot study. **The American Journal of Medicine**, **81**: 151-155, 1991.
- 127 ACADEMIA BRASILEIRA DE LETRAS. **Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa**. Rio de Janeiro, Bloch Editores, 1981.

8. APÊNDICE

8.1. Casos Clínicos

CASO 1

IDENTIFICAÇÃO: N.F.M., 15 anos, feminino, branca.

DIAGNÓSTICO: Leucemia mielóide aguda, M4, fevereiro/86.

A indução da remissão foi realizada com citarabina, daunoblastina e tioguanina. Ainda em primeira remissão, em julho/87, administrou-se, como consolidação da remissão, citarabina 2 g/m²/cada 12 horas, total de 12 doses e mitoxantrona 10 mg/m²/dia, dias 7,8 e 9. Em setembro/87 recebeu citarabina 100 mg/m²/dia, infusão contínua, 7 dias e etoposide 200 mg/m², dias 5,6, e 7 e citarabina 70 mg intra-tecal. Nos meses de junho, agosto e setembro/88 administrou-se citarabina 200 mg/dia e purinethol 100 mg/dia, 5 dias, como manutenção da remissão.

SOROLOGIA PARA CMV: positiva.

TIPAGEM SANGÜÍNEA / : A Rh (D) positivo

DOADOR: masculino, sorologia para CMV positiva, tipagem sangüínea /Rh: A Rh (D) positivo.

CONDICIONAMENTO: Bussulfan e ciclofosfamida.

DATA TMO: 12.10.88.

Nº CÉLULAS: 5,12x10⁸ células/Kg

IMUNOPROFILAXIA: ciclosporina-A e corticosteróide.

NPT: +1= 1000 calorias/dia

+2 até +16 = 2.000 calorias/dia

+40 até +47 = plano parenteral básico com soro glicosado 5%

+48 até +55 = 1.000 calorias/dia

DATA ÓBITO: 13.12.88.

EVOLUÇÃO CLÍNICA:

+40: Reinternada com crises convulsivas tônicoclônicas generalizadas. A tomografia de crânio mostrou áreas de redução dos coeficientes de absorção da substância branca nos lobos frontal e parietal direitos, onde se observavam imagens arredondadas de acúmulo de contraste; nódulo semelhante, sem edema ao redor, localizado também no lobo frontal esquerdo. O líquido foi normal (leucócitos 0,3, proteína 40 mg% e glicose 97 mg%). A sorologia para cisticercose e toxoplasmose foram não reagentes. A cultura para germes comuns e fungos foram negativas..

+41: Sonolenta, sem crises convulsivas. Queixava-se de epigastralgia e vômitos. Endoscopia digestiva alta demonstrou esofagite. A biópsia do esôfago mostrou alterações celulares acentuadas com multinucleação, desestruturação cromatínica e inclusões acidófilas intranucleares compatíveis com *herpes*. Apresentou também monilíase, inflamação moderada e hemorragia discreta. O eletroencefalograma mostrou sinais importantes de sofrimento cerebral difuso, com depressão de ritmos. Durante o decorrer do traçado a paciente apresentou crise eletroencefalográfica das áreas parietoccipitotemporal posterior do hemisfério direito, seguida de depressão difusa de ritmos.

+43: Clinicamente estável. Nova tomografia de crânio demonstrou imagens hipodensas localizadas em regiões temporais, parietais, frontoparietais e occipitais, comprometendo de maneira mais significativa a substância branca e estendendo-se em alguns locais ao córtex cerebral. Houve aumento das áreas hipodensas em hemisférios cerebrais, predominantemente em lobos frontais e occipitais.

+46: Taquipnéia, sonolência, hipotensão arterial (90x60 UT) e febre. Detectou-se também diminuição progressiva na contagem de plaquetas (21000/ul)..

+50: Persistência de náuseas e vômitos.

+56: Dispnéia aos esforços, febre e vômitos persistentes. A gasometria arterial mostrou pH =7,156, pO₂=71,8, pCO₂=36,5, bicarbonato= 14,3, BE= -12,6. Apresentou também retenção hídrica, administrando-se diuréticos.

+58: Queda do estado geral, febre, sonolência e distensão abdominal. A tomografia de crânio demonstrou persistência de lesão frontal e desaparecimento da occipital. A gasometria arterial: ph=7,0, bicarbonato=9,7 e BE=19. A ecografia abdominal mostrou ascite e esplenomegalia. Recebeu correção com bicarbonato de sódio.

+60: Hemoptise maciça evoluindo com insuficiência respiratória aguda. O RX de tórax demonstrou lesão intersticial bilateral. Evoluiu com hipotensão não responsiva à dopamina.

+62: Falência de múltiplos órgãos, parcial de medula óssea. Óbito.

EXAME DO ENCÉFALO

EXAME MACROSCÓPICO:

PESO: 1340 gramas.

EXAME EXTERNO: Duramáter com hemorragia subdural temporal bilateral 2x1cm. Leptomeninges discretamente espessadas e hemorragias subaracnoidéias focais petéquias. Giros e incisuras cerebrais sem alterações.

BASE: Vasos normais, nervos tópicos e simétricos.

MESENCÉFALO: Corpos mamilares normais. Substância negra pigmentada e aqueduto patente.

CORTES CORONAIS: Em giro frontal superior em zona limítrofe profunda, havia área de 0,8 cm de diâmetro, acastanhada e irregular; giro frontal médio direito, a cerca de 4 cm do pólo frontal, área de hemorragia focal; pólo occipital direito, lesão cortical hemorrágica petequial de 0,2 cm e em pólo occipital direito, na junção cortical, substância branca nodular cinza-esverdeada com 1 cm de diâmetro. Restante de córtex e substância branca sem alterações.

TRONCO CEREBRAL E CEREBELO: Sem alterações significativas.

EXAME MICROSCÓPICO: Presença de área focal de necrose liquefativa em lobo occipital, circundada por macrófagos, linfócitos, plasmócitos em grande quantidade. A glia circunjacente achava-se hiperplasiada. Havia um nódulo microglial em camada molecular occipital. As meninges apresentaram infiltrações perivasculares monomorfonucleares moderadas. Colorações de Ziehl, PAS e Grocott resultaram negativas. Em lobo frontal observou-se foco de infarto recente em profundidade de sulco, zonas limítrofes, com proliferação gliomesodérmica e alterações neuronais hipóxicas. Apresentou focos de hemorragia petequial mielínica com focos de fragmentação de fibras, provavelmente isquêmica. Observou-se, ainda, em nível de medula oblonga na topografia de núcleo dorsal do vago, presença de áreas de hemorragia petequial circundadas por discreta gliose.

DIAGNÓSTICOS FINAIS:

- hemorragia subdural temporal direita;
- encefalopatia isquêmica, tipo "zona limítrofe";
- abscesso cerebral occipital direito;
- encefalopatia necrohemorrágica discreta, padrão Wernicke;
- pneumonite intersticial difusa.

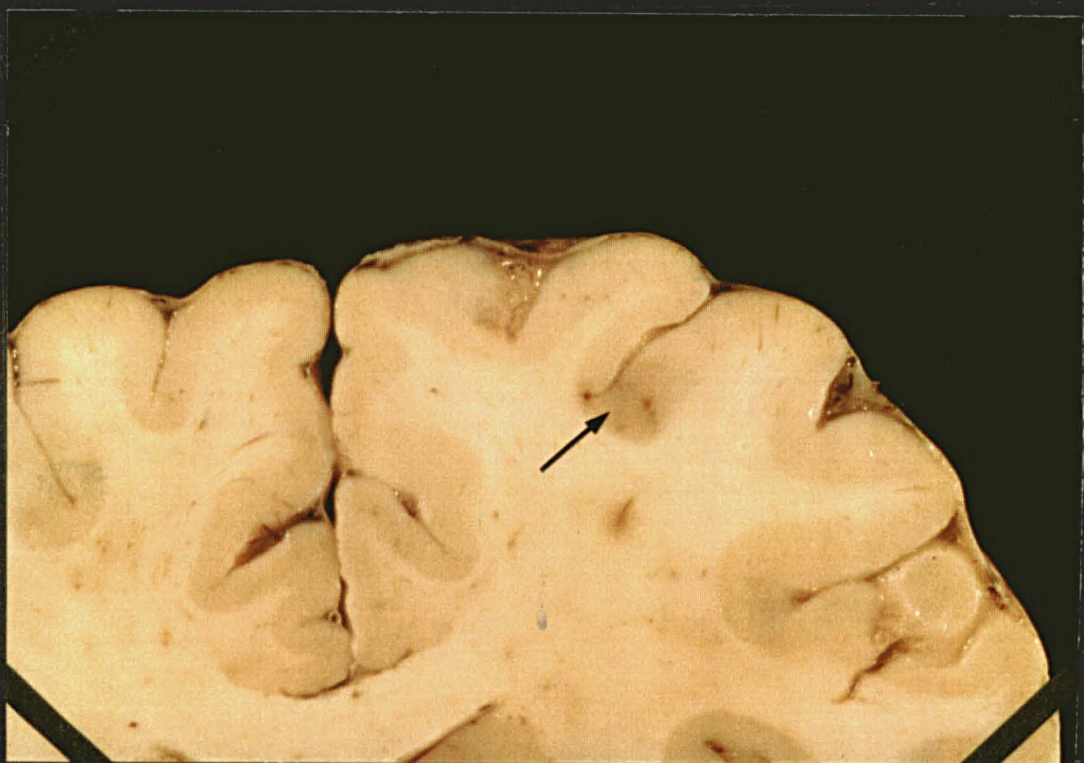
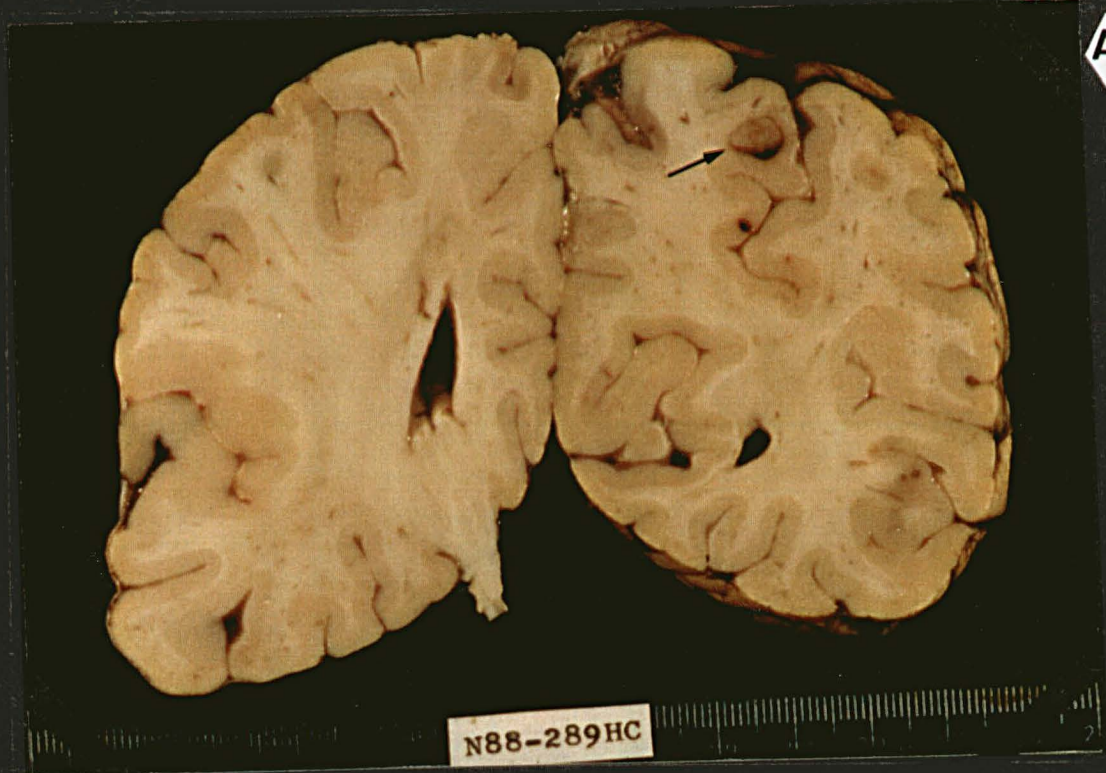


Figura 14 (caso 1)

A - Corte coronal em nível de lobo frontal. A seta indica hemorragia petequeial em substância branca do giro frontal médio.

B - Corte coronal em nível de lobo frontal demonstrando tonalidade acastanhada em profundidade do sulco frontal superior (seta), caracterizando encefalopatia hipóxica, padrão zona limítrofe vascular, entre a artéria cerebral anterior e médio.

A



B

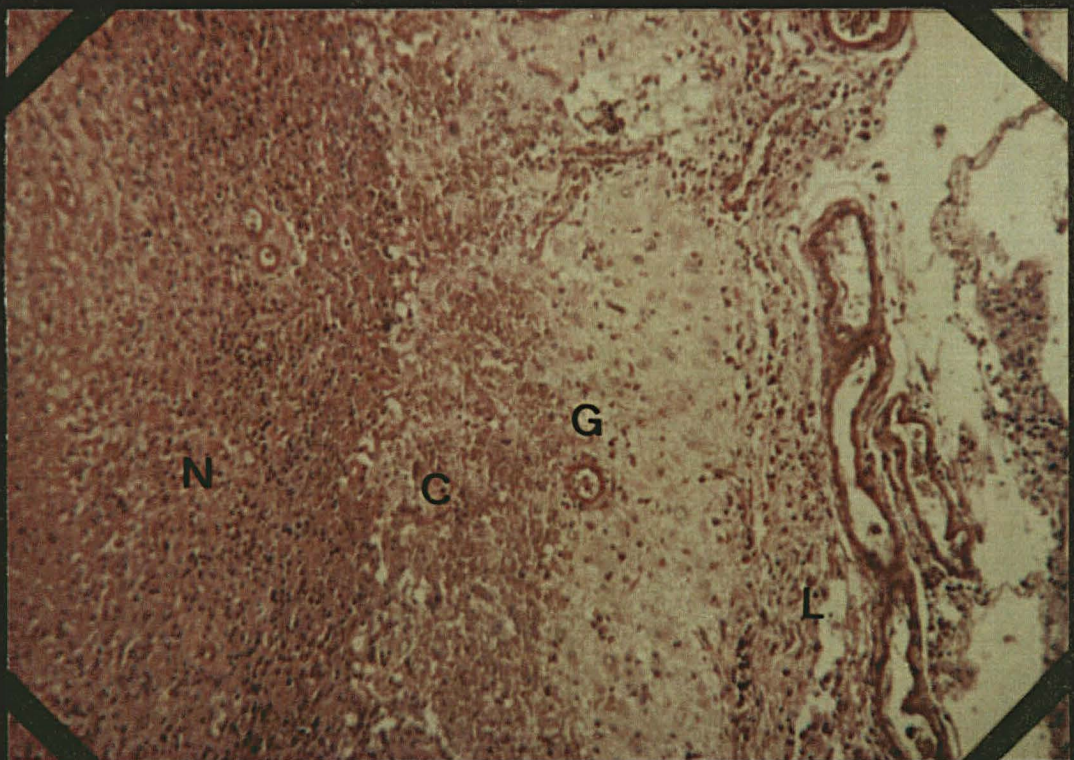


Figura 15 (caso 1)

A - Corte coronal em nível de região parietoccipital demonstrando abscesso envolto por área hiperemiada (seta).

B - Preparação histológica do abscesso, com área central de necrose (N), cápsula com fibrose e resposta inflamatória (C), tecido cerebral gliótico circunjacente (G) e leptomeninges com reação inflamatória (L). A pesquisa de microorganismos resultou negativa. PTHA x 40.

CASO 2

IDENTIFICAÇÃO: M.T.N.O., 31 anos, feminino, branca.

DIAGNÓSTICO: Leucemia linfóide aguda, em janeiro/87.

Recebeu tratamento segundo esquema BMF-adulto, obtendo remissão. Apresentou recaída medular em outubro/87, em vigência de manutenção com methotrexate e 6-mercaptopurina. Foi reinduzida com vincristina e daunoblastina, 4 doses, intervalos semanais e corticosteróide. Entrou em nova remissão medular.

SOROLOGIA PARA CMV: positiva.

TIPO SANGÜÍNEA /Rh: A Rh (D) positivo.

DOADORES: 1. feminino, sorologia para CMV positiva, tipagem sangüínea / Rh: O

Rh (D) positivo.

2. masculino, sorologia para CMV positiva, tipagem sangüínea /

Rh:

O Rh(D) positivo.

CONDICIONAMENTO: Radioterapia corporal total (12 Gy) e ciclofosfamida.

DATAS TMO: Foi submetida a 2 transplantes de medula óssea, devido a falha de "pega"do enxerto, nas seguintes datas:

1. 06/01/89

2. 01.02.89

Nº DE CÉLULAS: 1: $3,54 \times 10^8$ células/kg,
2: $5,94 \times 10^8$ células/kg.

IMUNOPROFILAXIA: metotrexato e ciclosporina-A.

NPT: 0 a +5 - 1000 calorias
+6 a +9 - 2000 calorias
+10 a +12 - 1000 calorias
+13 a +23 - 1500 calorias
+24 a +28 - 1000 calorias
+29 - suspenso

DATA ÓBITO: 05/02/89.

EVOLUÇÃO CLÍNICA

+2: Mucosite grau I e febre. Iniciada antibioticoterapia.

+14: Febre persistente apesar da terapêutica antimicrobiana, incluindo cobertura para fungos. Em cultura de sangue colhida neste dia desenvolveu *S. viridans*.

+19: "Pega" do enxerto. Hemograma com leucócitos 1200 mm^3 , 28% de granulócitos e plaquetas $42000/\text{ul}$.

+23: Febre, hipotensão arterial e acidose metabólica (gasometria: $\text{pH}=7,3$, bicarbonato de sódio= $13,7$, $\text{BE}=8,6$). Recebeu bicarbonato de sódio.

+24: Febre, tontura, dores generalizadas, confusão mental.
Hipotensão arterial. Gasometria: $\text{pH}=7,3$, bicarbonato= $12,9$, $\text{BE}=0,1$, $\text{GAP}=25,1$.

+25: Comprometimento do estado geral. Falência do enxerto. Taquicardia e taquipnéia. Persistência da acidose metabólica.

+26: Infusão de medula óssea, sem recondicionamento.

+27: Febre, retenção hídrica e distensão abdominal.

+28: Queda progressiva do estado geral. Hipotensão arterial, não responsiva à dopamina e anúria. Creatinina 2,0 mg%. RX de tórax com lesões nodulares difusas e bilaterais.

+30: Falência de múltiplos órgãos, inclusive medula óssea. Óbito.

EXAME DO ENCÉFALO

EXAME MACROSCÓPICO:

PESO: 1050 gramas.

EXAME EXTERNO: Leptomeninges com discreta congestão. Giros e sulcos normais. Presença de área focal de hemorragia subaracnoidéia em giro frontal direito medindo 8x5 mm.

BASE: Discreto espessamento de leptomeninge. Vasos e nervos normais.

MESENCÉFALO: Substância negra pálida, aqueduto patente.

CORTES CORONAIS: Córtex e substância branca sem alterações. Discreta dilatação de ventrículos laterais e terceiro ventrículo.

TRONCO CEREBRAL E CEREBELO: Presença de áreas acastanhadas em medula oblonga, bilaterais, 3 mm no maior eixo.

EXAME MICROSCÓPICO: Cortes corados por HE e LFB/N demonstraram leptomeninges em áreas com hemorragia recente. Não havia evidência de infiltração neoplásica. O córtex apresentou laminação neuronal preservada e a substância branca com mielinização habitual. Observou-se, no nível de medula

oblonga, presença de área periventricular composta por proliferação capilar e focos de hemorragia recente em meio a áreas de fragmentação do parênquima subjacente. Havia moderada hiperplasia astrocitária, bem como área necrofibrinóide em vaso focal. Não havia evidência de fungos nestas áreas alteradas.

DIAGNÓSTICOS FINAIS:

- hemorragia subaracnóide focal;
- encefalopatia necro-hemorrágica focal, tipo Wernicke;
- broncopneumonia.

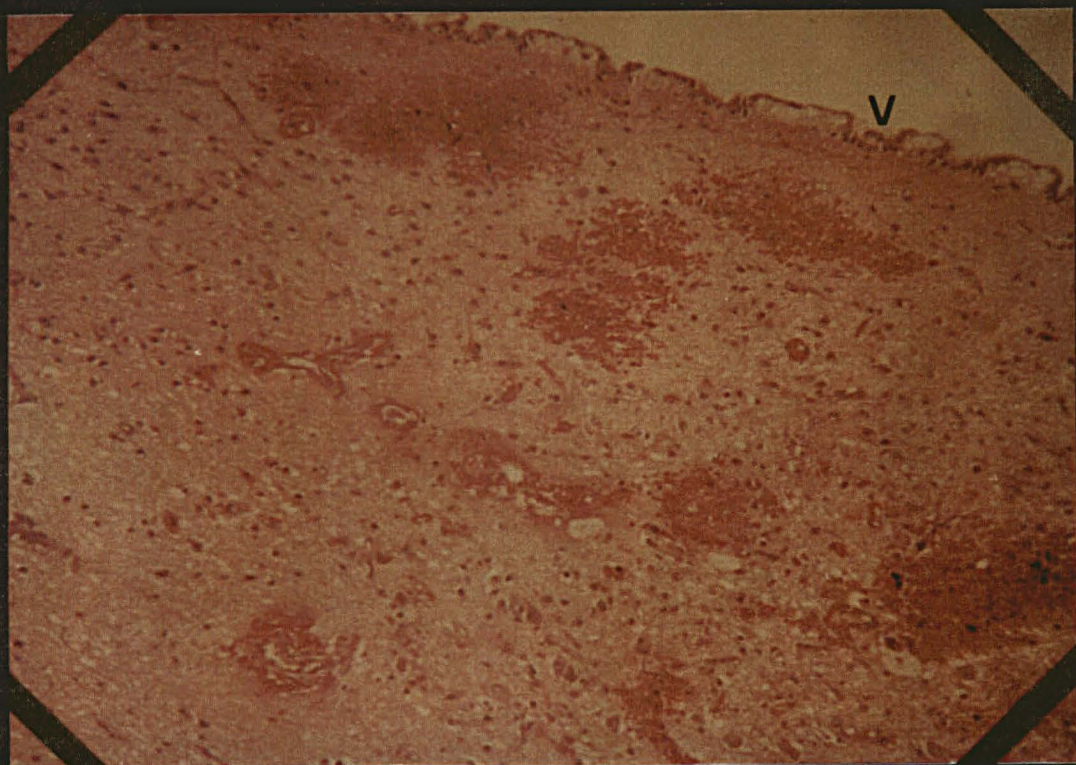


Figura 16 (caso 2)

Corte histológico em nível de núcleo dorsal do vago, demonstrando extensas áreas de hemorragias petequiais, edema e proliferação vascular em região periventricular.

V = ventrículo. HE x 40

CASO 3

IDENTIFICAÇÃO: A.C.P.A.B., 15 anos, feminino, branca.

DIAGNÓSTICO: Leucemia linfóide aguda, L1, abril/78. Foi induzida remissão com vincristina, adriamicina e prednisona. Atingiu remissão completa em junho de 1989. Recebeu metotrexato intratecal e radioterapia. A manutenção foi realizada com methotrexate e 6-mercaptopurina, até dezembro de 1980. Apresentou recaída medular em março de 1984, reinduzida com vincristina, adriamicina, rubidomicina e prednisona. Em maio de 1984 recebeu consolidação com asparaginase. Foi reiniciada manutenção com methotrexate e purinethol, até junho de 1987. No primeiro ano subsequente administraram-se, mensalmente, as seguintes drogas: vincristina, rubidomicina e prednisona. Apresentou nova recaída medular em setembro de 1988. Foi novamente induzida remissão com o Protocolo R-11.

SOROLOGIA PARA CMV: positiva.

TIPO SANGÜÍNEA /Rh: A Rh (D) positivo.

DOADORA: feminino, sorologia para CMV positiva, tipagem sangüínea /Rh: A Rh(D) positivo.

CONDICIONAMENTO: radioterapia corporal total (1200 Gy) e ciclofosfamida.

DATA TMO: 17.02.89.

Nº CÉLULAS: $5,47 \times 10^8$ células/kg

IMUNOPROFILAXIA: methotrexato e ciclosporina-A.

NPT: O =1000 calorias/dia
+2 a +13 =1500 calorias/dia

DATA ÓBITO: 12.03.89

EVOLUÇÃO CLÍNICA:

+5: mucosite grau III.

+7: Febre e retenção hídrica manejada com antibioticoterapia e diuréticos.

+13: Colhida gasometria para monitorização da NPT, cujos valores demonstraram: pH=7,1, bicarbonato=4,2. Repetida três vezes, com resultados semelhantes. Recebeu bicarbonato de sódio, sem correção adequada.

+16: Surgiu hiperemia de cavidade oral.

+17: "Pega" do enxerto , com 690 leucócitos, 11 granulócitos em 25 células contadas.

+18: Queda do estado geral, febre e distensão abdominal. Gasometria arterial: pH=7,2, bicarbonato=8,6, ácido láctico=34

+19: Tontura e confusão mental.

+20: Líquor normal.

+21: Insuficiência renal e medular. Ácido láctico=64,7.

+23: Falência múltipla de órgãos, inclusive medula óssea. Coma e óbito.

EXAME DO ENCÉFALO**EXAME MACROSCÓPICO:**

PESO: 1150 gramas.

EXAME EXTERNO: Espessamento discreto de leptomeninges com vasos congestos. Presença de alargamento discreto de sulcos e giros em região frontal bilateral.

BASE: Vasos e nervos normais.

MESENCÉFALO: Substância negra pálida; aqueduto patente.

CORTES CORONAIS: Córtex com sulcos discretamente alargados. Centro semi-oval sem alterações. Moderada dilatação dos ventrículos laterais e terceiro ventrículo. Núcleos de base normais.

TRONCO CEREBRAL E CEREBELO: Dilatação discreta do quarto ventrículo.

EXAME MICROSCÓPICO: Os cortes demonstraram leptomeninges com discreto edema e áreas de congestão vascular. Córtex com laminação neuronal preservada, substância branca mielinizada. Núcleos de base sem alterações significativas. Ventrículos revestidos por epêndima de aspecto habitual e o plexo coróide sem alterações significativas. Havia em nível de medula oblonga, região periventricular, na altura do núcleo dorsal do nervo vago, presença de áreas focais de hemorragia recente com discreta proliferação astrocitária e vascular reacional. Cerebelo sem alterações significativas.

DIAGNÓSTICOS FINAIS:

- hidrocefalia moderada, por provável atrofia cerebral;
- alterações periventriculares, hemorrágicas focais compatíveis com EW;
- esofagite aguda e crônica moderada.



Figura .17. (caso 3)

Corte anatômico em nível de ponte, demonstrando diminutas áreas de hemorragias petequiais, periventriculares e em nível de núcleo dorsal do vago (setas).

CASO 4

IDENTIFICAÇÃO: M.I.T.F., 35 anos, feminino, branca.

DIAGNÓSTICO: Leucemia mielóide crônica, cromossomo Ph 1 positivo. outubro/86. Usou aproximadamente 400 mg de bussulfan e 17 g de hidroxiuréia.

SOROLOGIA PARA CMV: positiva.

TIPAGEM SANGÜÍNEA / Rh : A Rh(D) positivo.

DOADORA: feminino, sorologia para CMV positiva, tipagem sangüínea: A Rh (D) positivo.

CONDICIONAMENTO: bussulfan e ciclofosfamida.

DATA TMO: 20.02.89.

Nº CÉLULAS: $2,55 \times 10^8$ células/Kg

IMUNOPROFILAXIA: Ciclosporina -A e corticosteróide.

NPT: 0= 1000 calorias/dia
+1 a +21= 1500 calorias/dia

DATA ÓBITO: 22.03.89.

EVOLUÇÃO CLÍNICA

+2: Mucosite grau I.

+6: Febre.

+11: Mucosite grau III, vômitos persistentes e eritema palmar.

+17: Administrada Anforicina-B , por febre persistente.

+20: "Pega" do enxerto.

+21: Detectou-se taquipnéia. O RX de tórax não demonstrou alterações. A gasometria arterial confirmou acidose metabólica nos seguintes níveis: pH=7,2, bicarbonato= 6,4 e PO₂=118. Manejada com bicarbonato de sódio.

+23: Febre, taquipnéia e hipotensão arterial. Dosagem de ácido láctico venoso=29.

+24: Hiperemia da cavidade oral, com exulceração. Dosagem de ácido láctico venoso=38..

+25: Náuseas, mal-estar e astenia. Persistência de acidose metabólica, apesar das tentativas de correção com bicarbonato de sódio . Ácido láctico=61,4.

+26: Confusão mental . Hiperglicemia, provavelmente devido ao uso de corticosteróide. Falência do enxerto.

+29: Hipotensão não-responsiva à dopamina.

+30: Falência do enxerto. Óbito.

EXAME DO ENCÉFALO

EXAME MACROSCÓPICO:

PESO: 1220 gramas.

EXAME EXTERNO: Leptomeninges lisas e brilhantes com ocasionais casos congestos. Sulcos e giros normais.

BASE: Pares cranianos e vasos sem alterações.

MESENCÉFALO: Substância negra pigmentada; aqueduto patente.

CORTES CORONAIS: Córtex, substância branca, núcleos de base e ventrículos normais.

TRONCO CEREBRAL E CEREBELO: Presença de área focal acastanhada, bilateral, acometendo porção posterior de medula oblonga, região periventricular.

EXAME MICROSCÓPICO: Cortes de diversas áreas foram estudados. Demonstraram leptomeninges com vasos congestos com áreas focais de melanócitos pigmentados. O córtex apresentou laminação neuronal preservada, substância branca mielinizada de aspecto habitual. Revestimento ventricular por epêndima em áreas erodado com proliferação de glia subependimária. Núcleos de base e tálamo normais. Em nível de mesencéfalo observou-se presença de área focais de hemorragia periventricular em região periaquedutal com proliferação astrocitária discreta. Em nível de medula oblonga observaram-se alterações similares, porém mais acentuadas além de hemorragia periventricular extensão desta para parênquimatroncular. Acometeu região periventricular, bilateral, na região de núcleo dorsal do vago com eosinofilia neuronal e proliferação astrocitária discreta. Não se evidenciaram fungos ou processo inflamatório .

DIAGNÓSTICOS FINAIS

- alterações periaquedutal e periventricular, focais, necrohemorrágicas;
- ependimite granular em ventrículo lateral;
- *aspergillus* em rins, fígado e pulmões, inclusive em cultura destes órgãos.

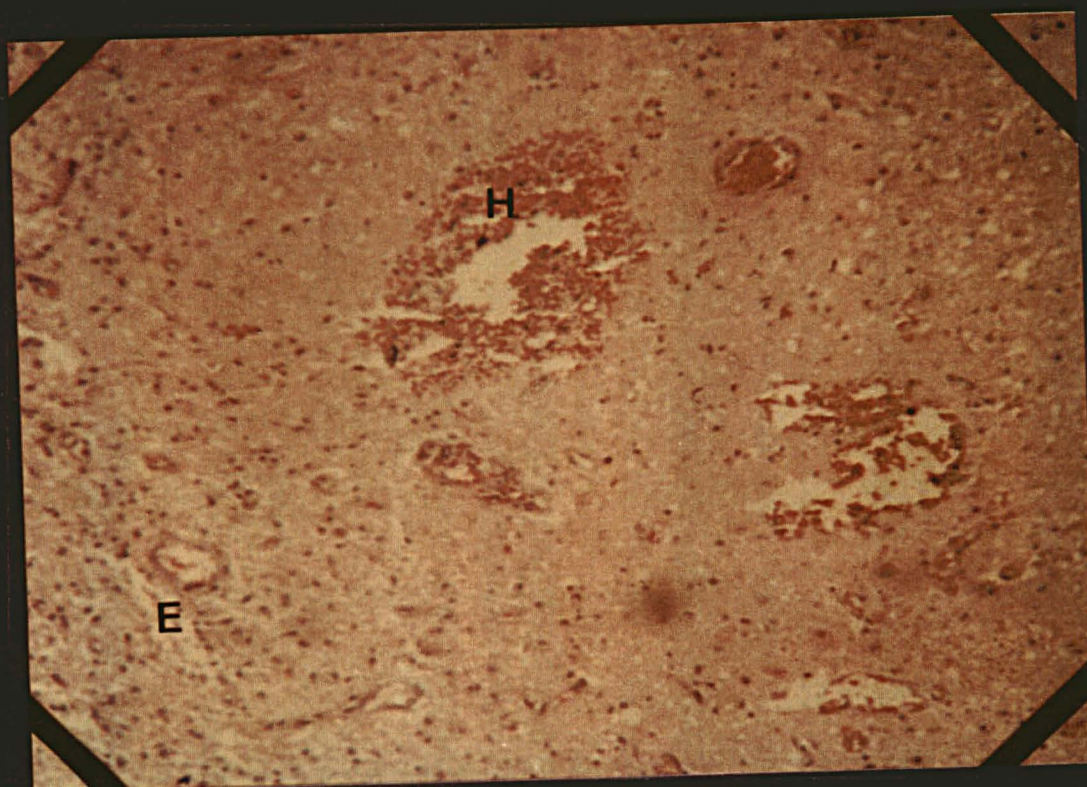
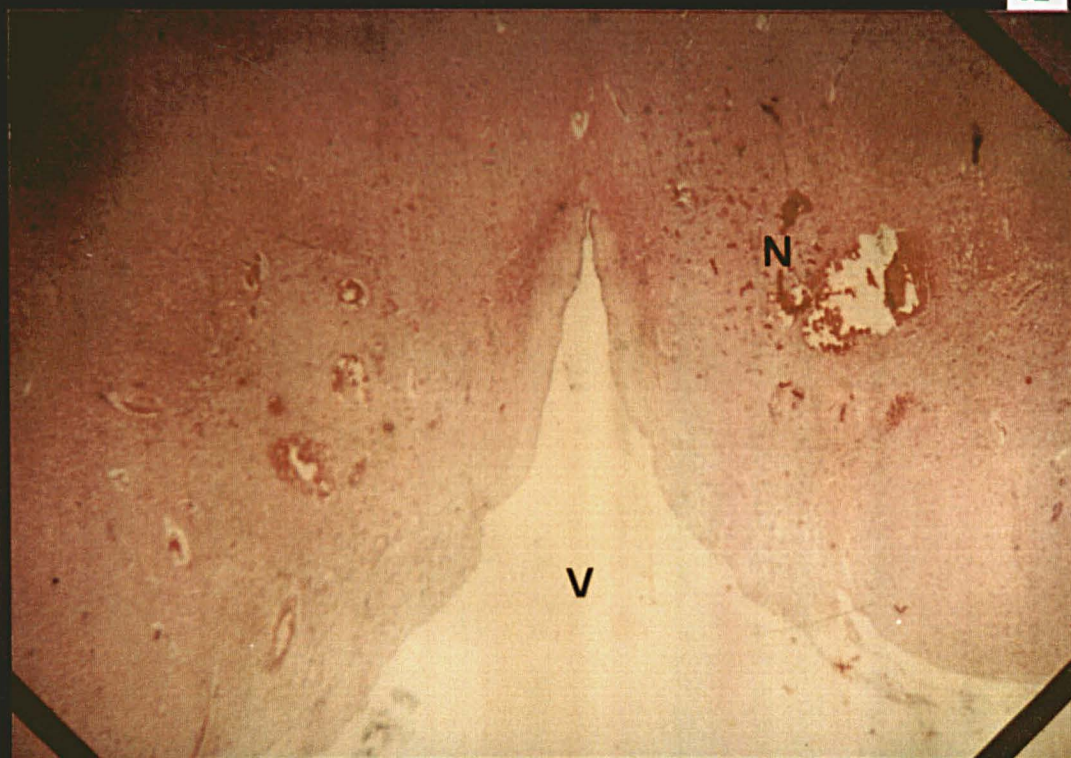


Figura 18 (caso 4)

A - Fotomicrografia de núcleo dorsal do vago (N), em nível de medula oblonga demonstra em região ventricular inúmeras áreas de hemorragias petequiais, bilaterais e simétricas. HE x 2,5.

B - Detalhe histológico demonstrando hemorragias petequiais (H), redução neuronal e edema (E).

CASO 5

IDENTIFICAÇÃO: D.M.F., 37 anos, feminino, branca.

DIAGNÓSTICO: Leucemia mielóide crônica, cromossomo Ph1 positivo, dezembro/86. Usou aproximadamente 600 mg de bussulfan.

SOROLOGIA PARA CMV: positiva.

TIPAGEM SANGÜÍNEA / Rh : A Rh (D) positivo.

DOADOR: masculino, sorologia para CMV, tipagem sangüínea /Rh: A Rh(D)positivo

CONDICIONAMENTO: bussulfan e ciclofosfamida.

DATA TMO: 14.07.89.

N° CÉLULAS: $2,27 \times 10^8$ células/kg

IMUNOPROFILAXIA: ciclosporina-A e corticosteróide.

NPT: -1=1000 calorias/dia
0 a +21= 2000 calorias/dia

DATA ÓBITO: 08.08.89.

EVOLUÇÃO CLÍNICA:

-5: Crise convulsiva tônicoclônica generalizada.

+5: Mucosite grau I e febre.

+8: Icterícia.

+10: Erupção discreta em tronco e eritema palmar por possível DECH-A. Aumento da icterícia (dosagem de bilirrubinas totais=4,72, direta=2,95 e indireta=1,77).

Biópsia de pele: DECH-A, grau I histológico.

+12: Cólicas abdominais e persistência de náuseas e vômitos. Aumento progressivo no número de leucócitos, evidenciando "pega" do enxerto. Recebeu tratamento com corticosteróide para DECH-A, grau III, comprometendo fígado e pele.

+14: Persistência de náuseas e vômitos. Gasometria: pH=7,2, bicarbonato=12,5, BE=13,4 e ânion GAP=30,3. Recebeu bicarbonato de sódio.

+16: Tontura. Melhora da erupção de pele e da icterícia. Hiperglicemia devido ao uso do corticosteróide com depleção espaço extracelular. Acidose metabólica persistente.

+20: Apatia extrema. Insuficiência renal. Síndrome hiperosmolar e hipernatremia.

+22: Nistagmo horizontal. Meningismo. Coma.

Líquor: 1º amostra demonstrou 1700 mg de proteína, na 2º, 1550. Gasometria arterial: pH=7,2, bicarbonato=17,2, pCo2=43 e PO2 =90,7. Hipotensão (80x60 UT).

+23: Hipotensão persistente. Distensão abdominal. Edema de papila bilateral. Arritmia respiratória. RX do tórax: condensação na base E. Falência múltiplos órgãos, inclusive medula óssea. Óbito.

EXAME DO ENCÉFALO

EXAME MACROSCÓPICO:

peso: 1600 GRAMAS.

EXAME EXTERNO: Leptomeninges congestas; sulcos e giros discretamente comprimidos e achatados.

BASE: Vasos e nervos normais.

MESENCÉFALO: Substância negra pigmentada; aqueduto patente.

CORTES CORONAIS: Córtex, substância branca, ventrículos e núcleos de base normais.

TRONCO CEREBRAL E CEREBELO: Sem alterações macroscópicas.

EXAME MICROSCÓPICO: Leptomeninges em áreas apresentando vasos congestos; córtex com estratificação e laminação neuronal preservadas. Substância branca mielinizada. Presença de ocasionais vasos em núcleos de base com paredes hialinizadas e mineralizadas. Observaram-se em região parietal e occipital ocasionais sulcos cerebrais onde o córtex circunjacente apresentou vacuolização do neurópilo e alterações neuronais hipóxicas. Observou-se, ainda, presença em região hipotalâmica, ao redor do 3º ventrículo e ponte (núcleo dorsal vago), de focos de hemorragia perivascular discreta com ectasia capilar e discreta perda neuronal.

DIAGNÓSTICOS FINAIS:

- encefalopatia hipóxica terminal discreta;
- encefalopatia hemorrágica discreta, padrão Wernicke;
- Broncopneumonia.

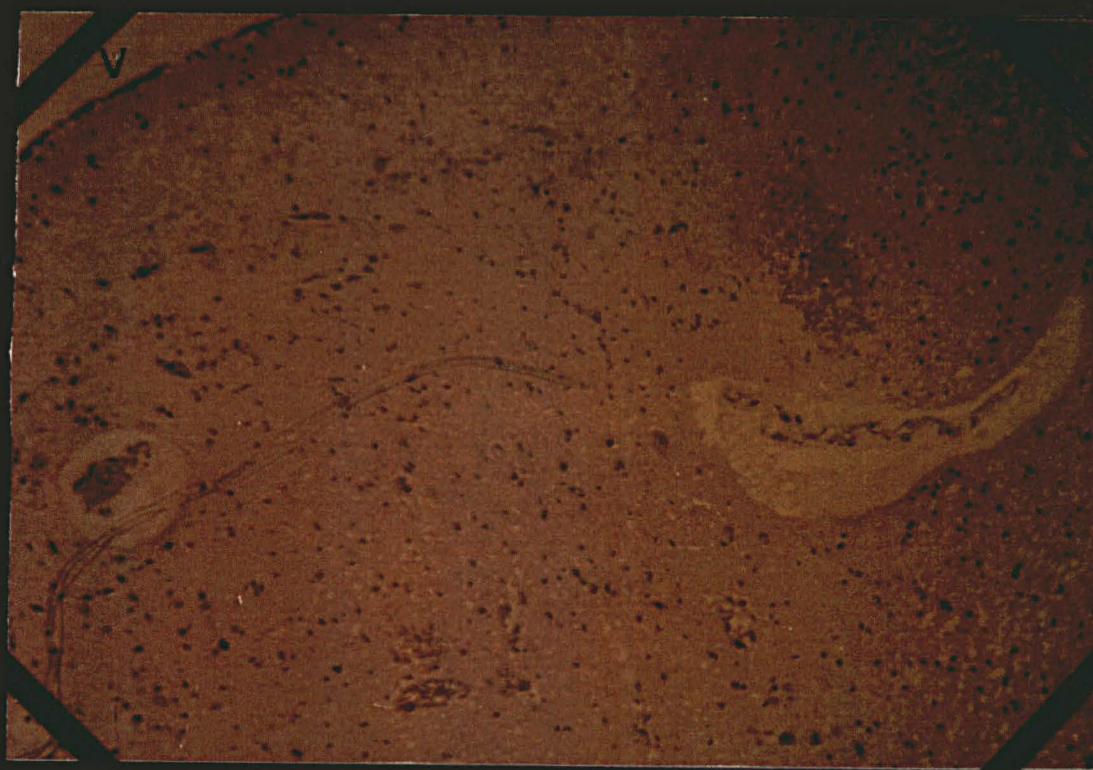


Figura 19 (caso 5)

Preparação histológica em nível de núcleo dorsal do vago, mostrando focos de hemorragias petequiais.

V = ventrículo. HE x 10.

CASO 6

IDENTIFICAÇÃO: C.M.T.R., 14 anos, masculino, branco.

DIAGNÓSTICO: Leucemia mielóide crônica, cromossomo Ph1 positivo, setembro/88. Recebeu aproximadamente 75 mg de bussulfan.

SOROLOGIA PARA CMV: positiva.

TIPAGEM SANGÜÍNEA / Rh :A Rh (D) positivo.

DOADORA: feminino, sorologia para CMV positiva, tipagem sangüínea /Rh: AB Rh (D) positivo.

CONDICIONAMENTO: bussulfan e ciclofosfamida.

DATA TMO: 31.08.89.

Nº CÉLULAS: $5,9 \times 10^8$ células/Kg

IMUNOPROFILAXIA: Ciclosporina-A e corticosteróide.

NPT:0 = 1000 calorias/dia
+1 a +31= 2000 calorias/dia

DATA ÓBITO: 06.10.89.

EVOLUÇÃO CLÍNICA:

+3: Mucosite grau I.

+8: Febre. Iniciado antibioticoterapia.

+11: Náuseas/vômitos e tontura. Hipotensão postural. Erupção em tronco.

+15: Evidência de "pega" do enxerto. Hemograma: leucócitos= 700 mm^3 , com 26% de granulócitos e plaquetas= $13000 / \text{ul}$.

+21: Anorexia, diminuição de acuidade visual. Nistagmo, papiledema e diminuição do reflexo fotomotor direto.

+28: Persistência de náuseas/vômitos, anorexia e astenia. A biópsia de pele confirmou DECH-A, grau III histológico.

+30: Diminuição acentuada da acuidade visual. Piora de DECH-A em pele, por isso foi aumentada a dose do corticosteróide.

+31: Confusão mental. Taquicardia.. Respiração de Kussmaul. Arritmia cardíaca.

Gasometria: pH=7,2, bicarbonato=3,5, PO₂=130. Tomografia de crânio e líquido foram normais.

+35: Cegueira, dificuldade auditiva. Distensão abdominal.

+36: DECH-A grau IV pele (epidermólise bolhosa). Papiledemia e hemorragia. Não houve falência do enxerto. Coma e óbito.

EXAME DO ENCÉFALO

EXAME MACROSCÓPICO

PESO: 1450 gramas.

EXAME EXTERNO: Presença de áreas alaranjadas, deprimidas, superfícies amolecidas, comprometendo lobos frontais bilaterais e regiões temporal esquerda e temporoparietal direita, deprimidas.

BASE: Vasos e nervos normais.

MESENCÉFALO: Substância negra pigmentada, aqueduto patente.

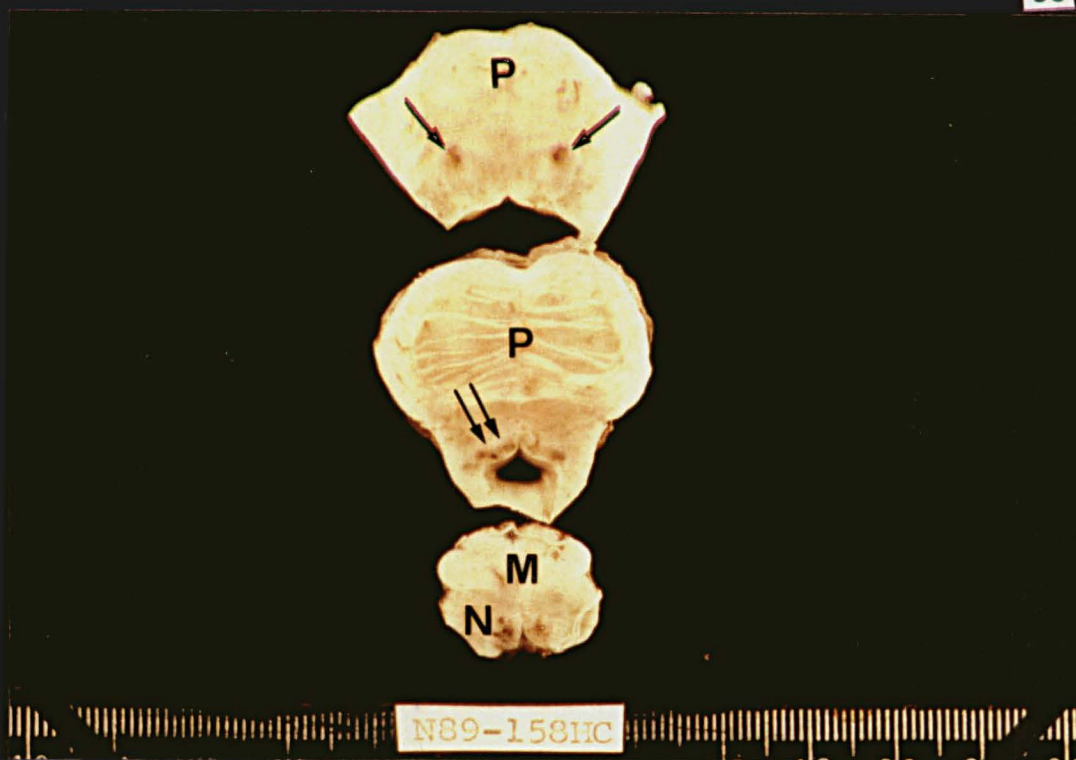
CORTES CORONAIS: Discreta dilatação de ventrículos laterais. Presença de área acinzentada em região periférica ao terceiro ventrículo, onde há inúmeros vasos proeminentes e focos de hemorragia petequial.

TRONCO CEREBRAL E CEREBELO: Lesão hemorrágica, simétrica, afetando tecto da ponte, 4 mm. Substância cinzenta periventricular acastanhada, granular, com focos de hemorragia.

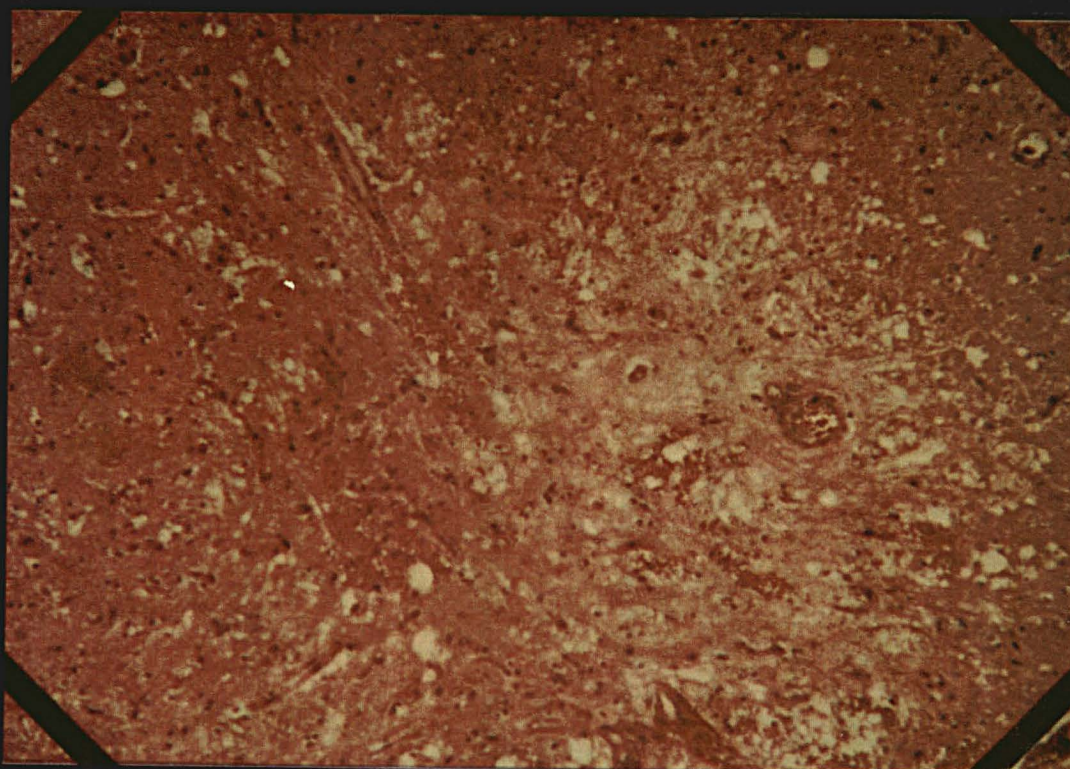
EXAME MICROSCÓPICO: Os cortes demonstraram leptomeninges com ocasionais vasos congestos. Córtex cerebral com estratificação e laminação neuronal preservadas. Substância branca habitual. Presença de áreas de hemorragia petequeial parenquimatosa e perivascular com focos de perda neuronal, fragmentação tecidual e proliferação vascular capilar afetando hipotálamo, tálamo, mesencéfalo, ponte (lócus coerules), medula oblonga, em nível de núcleo do nervo hipoglosso e núcleo do nervo dorsal do vago e cerebelo na região periventricular. Observaram-se, ainda, áreas de córtex cerebral com gliose e hemorragia antiga. A nível de revestimento ventricular notaram-se focos de erosão com proliferação de glia subependimária por vezes formado por minúsculo processo tumoral que se projeta para a superfície ventricular. O neurópilo achava-se em área vacuolizada e verificaram-se focos de alargamento de espaço perivascular.

DIAGNÓSTICOS FINAIS:

- contusão cerebral fronto-temporal antiga;
- encefalopatia hipóxica/isquêmica;
- astrocitoma sub-ependimário minúsculo focal;
- edema cerebral moderado;
- Encefalopatia necro-hemorrágica peri-ventricular, padrão Wernicke;
- pancreatite aguda.



A



B

Figura 20 (caso 6)

A - Cortes coronais em nível de ponte (P) e medula oblonga (M). Demonstram hemorragia petequial em núcleo olivar inferior (setas), bem como focos petequiais periventriculares na região do 4º ventrículo (seta dupla) e núcleo dorsal do vago (n).

B - Preparação histológica demonstrando edema do neurópilo, hemorragias petequiais e neoformação vascular. HE x 100.

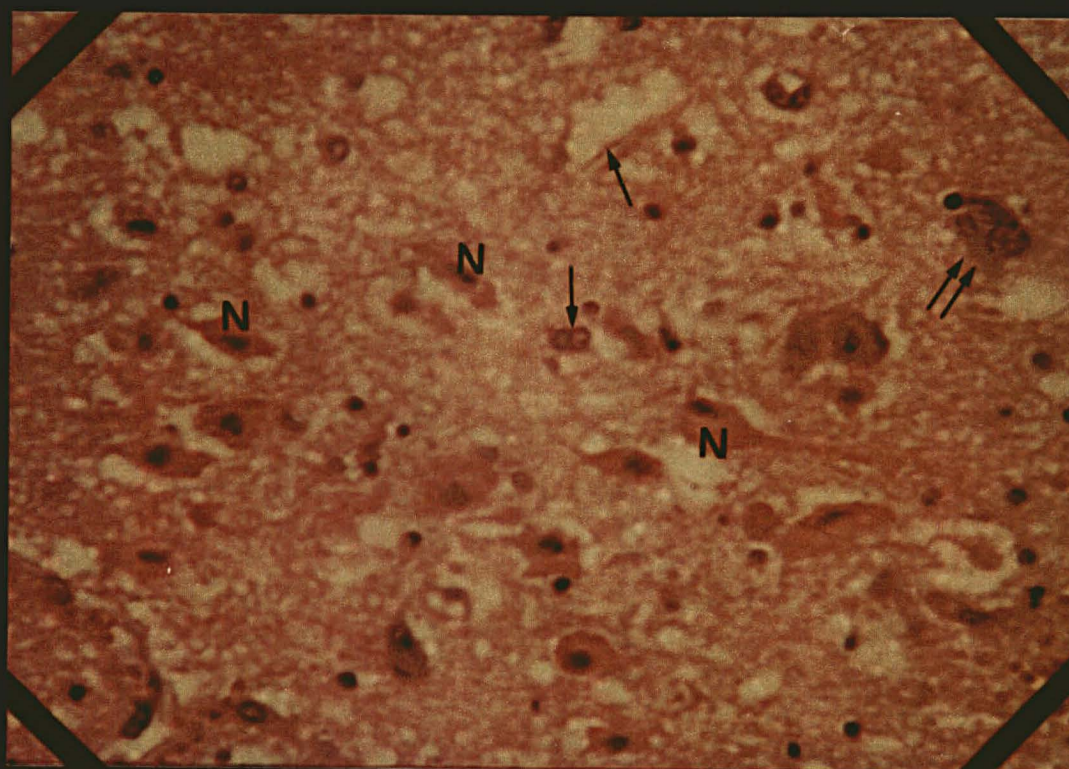
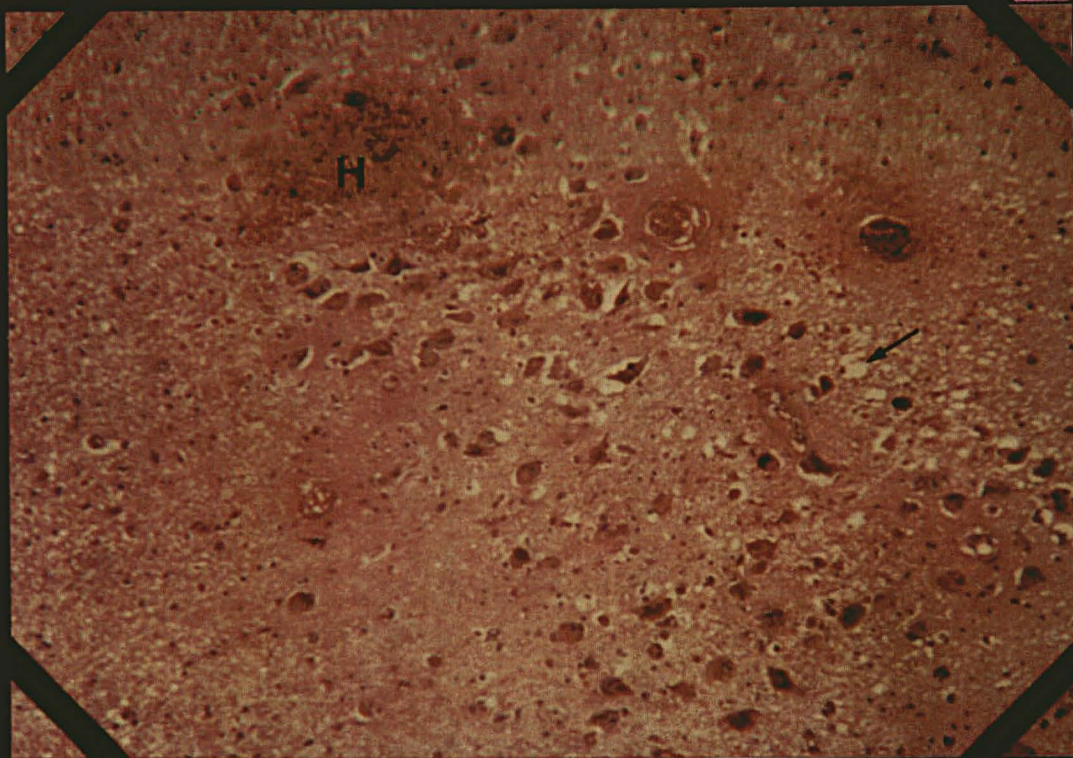


Figura 21 (caso 6)

A - Tálamo com hemorragia petequeial (H), redução neuronal e edema do neurópilo (seta). HE x 100.

B - Detalhe demonstrando neurônios preservados em meio a neurônios avermelhados hipóxicos (n), gliose reacional presente através de hiperplasia astrocitária (seta dupla). HE x 400.

CASO 7

IDENTIFICAÇÃO: J.R.F., 23 anos, masculino, branco.

DIAGNÓSTICO: Leucemia mielóide aguda, M1, outubro/89.

Recebeu quimioterapia com citarabina 100 mg/m²/dia, infusão contínua de 7 dias e daunoblastina 40 mg/m²/dia, nos dias 1,2 e 3. Não entrou em remissão, sendo então repetido o mesmo esquema terapêutico. Também não obteve remissão com o segundo ciclo. Recebeu, então, citarabina 3 g/m² de 12 em 12 h, infusão de 2 h, nos dias 1,2,7 e 8 e mitoxantrona 10 mg/m²/dia, dias 3,4,9 e 10. Apresentou remissão da doença, confirmada por aspirado e biópsia da medula óssea. Apesar de não haver evidência de doença medular, os níveis plaquetários sempre se mantiveram em torno de 70000/ul. Por isso, não foi mais submetido a tratamento quimioterápico. Em abril/90, novo aspirado de medula óssea demonstrou 14% de blastos, semelhantes ao do diagnóstico. Interpretado como leucemia refratária aos tratamentos quimioterápicos convencionais.

SOROLOGIA PARA CMV: positiva.

TIPAGEM SANGÜÍNEA /Rh: A Rh (D) positivo.

DOADOR: masculino, sorologia para CMV positiva, tipagem sangüínea /Rh: O Rh (D) positivo.

CONDICIONAMENTO: bussulfan e ciclofosfamida.

DATA TMO: 27.04.90.

Nº CÉLULAS: 4,57X10⁸ CÉLULAS/KG.

IMUNOPROFILAXIA: ciclosporina A e corticosteróide.

NPT: +1=1000 calorias/dia
+2 a +28=2000 calorias/dia

DATA ÓBITO: 26.05.90

EVOLUÇÃO CLÍNICA:

+5: Infecção no local de inserção do cateter venoso central, acompanhada de febre e calafrios. Retirado cateter e iniciada antibioticoterapia. Posteriormente, em uma amostra de sangue colhida nesse dia desenvolveu *Staphilococos não-produtor de coagulase*.

+10: Febre.

+11: Erupção eritematosa difusa e icterícia de escleras, provável DECH-A.

+12: Evidência de "pega" do enxerto. O hemograma demonstrou leucócitos 945 mm³, 44% de granulócitos, 20% de monócitos e plaquetas 17000/ul.

+13: Piora do eritema de pele, cuja biópsia confirmou DECH-A, grau I histológico. Apareceu eritema difuso de mucosa oral e piora da icterícia. A dosagem sérica de bilirrubinas totais foi 9,61 mg% (direta 3,61 e indireta 3,30), transaminases e fosfatase alcalina normais. Foi iniciado tratamento com corticosteróide.

+14: Piora do eritema e aparecimento de diarreia (volume aproximado de 600 ml/dia). Devido à gravidade da doença do enxerto, de comprometimento agudo e precoce, em vigência de corticosteróide, acrescentou-se OKT-3 (anticorpo anti-CD3), na dose de 5 mg/Kg/dia, total de 5 doses. Foi suspensa ciclosporina A.

+18: Melhora significativa da pele e diminuição da icterícia. A contagem de leucócitos chegou a 750/mm³ e diminuição das bilirrubinas para 1,9 mg%. Clinicamente apresentava-se bem e a queixa referia-se à persistência de náuseas e vômitos. A endoscopia digestiva alta mostrou esofagite difusa e gastrite.

+20: Falência da medula óssea.

+26: Queixava-se de mal estar gástrico, visão turva e tontura.

+27: Nistagmo horizontal e vertical. A gasometria venosa demonstrou: pH=7,2, bicarbonato=14,7. Iniciado recondicionamento com ciclofosfamida 60 mg/Kg, endovenosa, 2 dias e reinfusão de medula óssea do mesmo doador.

+28: Cegueira, piora da hiperemia de cavidade oral e persistência do nistagmo. Apresentava edema de papila, com pequena área de sangramento à direita.

+29: Coma, hipotensão arterial não-responsiva à dopamina. A gasometria demonstrou acidose metabólica com pH=6,8 e bicarbonato=3,5. A tomografia de crânio foi normal e o líquido mostrou proteína de 112,7 mg/dl. Óbito.

EXAME DO ENCÉFALO

EXAME MACROSCÓPICO:

PESO: 1300 gramas.

EXAME EXTERNO: Leptomeninges discretamente espessadas; sulcos e giros normais.

BASE: Vasos e nervos normais.

MESENCÉFALO: Substância negra pigmentada; aqueduto patente.

CORTES CORONAIS: Presença de área acastanhada granular e hemorrágica localizada em hipotálamo inferior, próximo à região infundibular, com amolecimento tecidual. O restante do cérebro não apresentava alterações.

TRONCO CEREBRAL E CEREBELO: Presença de áreas enegrecidas com hemorragias petequiais em região de colículos inferiores e ao redor do quarto ventrículo, bilaterais simétricas.

EXAME MICROSCÓPICO: Leptomeninges delgadas com vasos congestos, córtex com laminação e estratificação neuronal preservadas. Presença de alterações neuronais hipóxicas discretas e moderadas, afetando predominantemente hipocampo, ínsula putamen e pálido. Na região insular as

alterações hipóxicas localizam-se preferencialmente na profundidade de sulcos. Em nível de núcleos de base observaram-se vasos com paredes calcificadas e hialinizadas bem como a presença de um foco de micro-calcificação intersticial. Verificaram-se diversas áreas de hemorragia petequial perivascular e intersticial com ocasionais focos de perda neuronal e proliferação vascular, afetando hipotálamo, mesencéfalo, região periventricular de ponte e medula oblonga, esta última acentuadamente acometida, principalmente em topografia de núcleo dorsal do vago, hipoglosso e núcleo vestibular. Observaram-se, ainda, focos de palidez mielínica em tracto óptico.

DIAGNÓSTICOS FINAIS:

- encefalopatia necro-hemorrágica periventricular, padrão Wernicke;
- encefalopatia hipóxica isquêmica discreta;
- alterações compatíveis com neurite óptica.

A

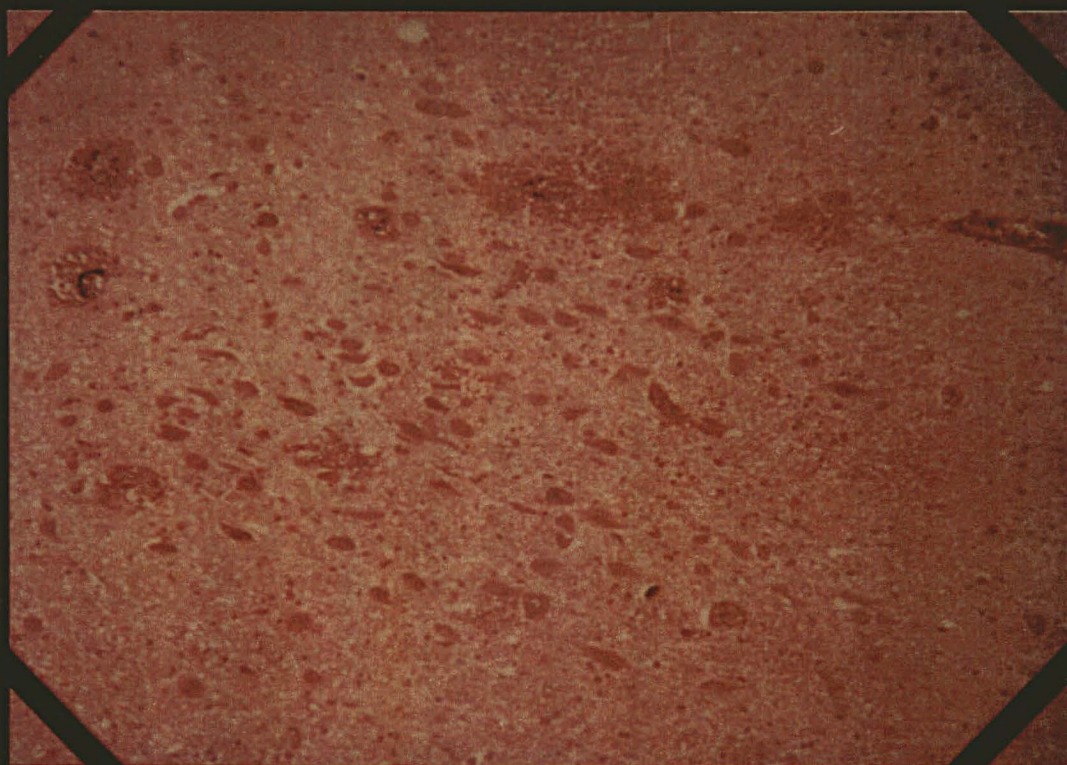


Figura 22 (caso 7)

Preparação histológica demonstrando hemorragias petequiais e edema. HE x 25.

CASO 8

IDENTIFICAÇÃO: G.J.F., 27 anos, masculino, branco.

DIAGNÓSTICO: Leucemia mielóide aguda, maio/89.

Recebeu quimioterapia com citarabina, daunoblastina e tioguanina, 1 ciclo e posteriormente 2 ciclos com citarabina, etoposide e daunoblastina. Recebeu consolidação, em setembro/89, com citarabina 1,5 g/m², 8 doses e asparaginase 6.000 U/m². Na vigência da quimioterapia surgiu módulo cervical esquerdo e esplenomegalia. A biópsia do nódulo confirmou infiltração por leucemia. Recebeu radioterapia local com 10Gy.

SOROLOGIA PARA CMV: positiva.

TIPAGEM SANGÜÍNEA /Rh: O Rh (D) positivo.

DOADOR: masculino, sorologia para CMV positivo, tipagem sangüínea: O Rh (D) positivo.

CONDICIONAMENTO: bussulfan e coclofosfamida.

DATA TMO: 19.04.90.

Nº CÉLULAS: 2,5X10⁸ células/kg

IMUNOPROFILAXIA: ciclosporina-A e corticosteróide.

NPT: 0 =1000 calorias/dia

+1 a +12=2000 calorias/dia

+13 a +27=1000 calorias/dia

+32 a +37=1000 calorias/dia

DATA DO ÓBITO: 27.05.90.

EVOLUÇÃO CLÍNICA:

+1: Mucosite grau I.

+5: Febre, mucosite grau III. Persistência de náuseas e vômitos. Iniciada antibioticoterapia.

+9: Febre, epigastralgia e icterícia.

+11: Erupção de pele do tronco, não confirmada histologicamente DECH-A.

+13: Evidência de "pega" do enxerto. Leucócitos 1550 mm³, com 66% de granulócitos e plaquetas 61000/ ul.

+18: Astenia e prostração. Candidíase oral.

+20: Endoscopia digestiva alta mostrou esofagite moderada e gastrite erosiva moderada.

+24: Dor torácica súbita, curta duração, forte intensidade, cedeu espontaneamente. Detectada hipotensão arterial.

+27: Alta hospitalar.

+30: Reinternamento. Tontura, febre e diarreia.

+32: Intensa dor abdominal. O RX simples de abdômen não detectou alteração. A tomografia de abdômen demonstrou distensão de alças e sem ascite.

+36: Piora da distensão abdominal. Melena.

+38: Confusão mental. Edema de papila, com área de pequeno sangramento à esquerda. Coma. Falha parcial do enxerto. Óbito.

EXAME DO ENCÉFALO

EXAME MACROSCÓPICO:

PESO: 1500 gramas.

EXAME EXTERNO: Presença de coleção alaranjada subdural em hemisfério direito e coleção alaranjada em pólo temporal direito, subaracnóideo. Discreto espessamento de leptomeninges. Sulcos e giros normais.

BASE: Vasos e nervos normais.

MESENCÉFALO: Substância negra pigmentada; aqueduto patente.

CORTES CORONAIS: Presença de lesão nodular em 1 cm de diâmetro, amarelada, em fissura sylviana esquerda anterior. Presença de hemorragias petequiais hipotalâmicas ao redor de terceiro ventrículo com extensão para quiasma óptico e com amolecimento tecidual periférico.

TRONCO CEREBRAL E CEREBELO: Área avermelhada, puntiforme, localizada em tecto de ponte, simétrica, bilateral, 3 mm no maior eixo. Presença de lesão enegrecida com hemorragias petequiais na região ao redor do aqueduto e quarto ventrículo, bilateral.

EXAME MICROSCÓPICO: Cortes demonstram leptomeninges sem alterações; córtex com laminação e estratificação neuronal preservada e mielina habitual. Presença de área de hemorragia perivascular e intersticial, com focos de proliferação capilar e perda neuronal afetando de maneira diversa o hipotálamo, principalmente em núcleos paraventriculares e supra-óptico, núcleo talâmico anterior, medula oblonga na região periventricular em nível de núcleo dorsal do vago.

DIAGNÓSTICO FINAL:

- encefalopatia necrohemorrágica peri-ventricular, padrão Wernicke.

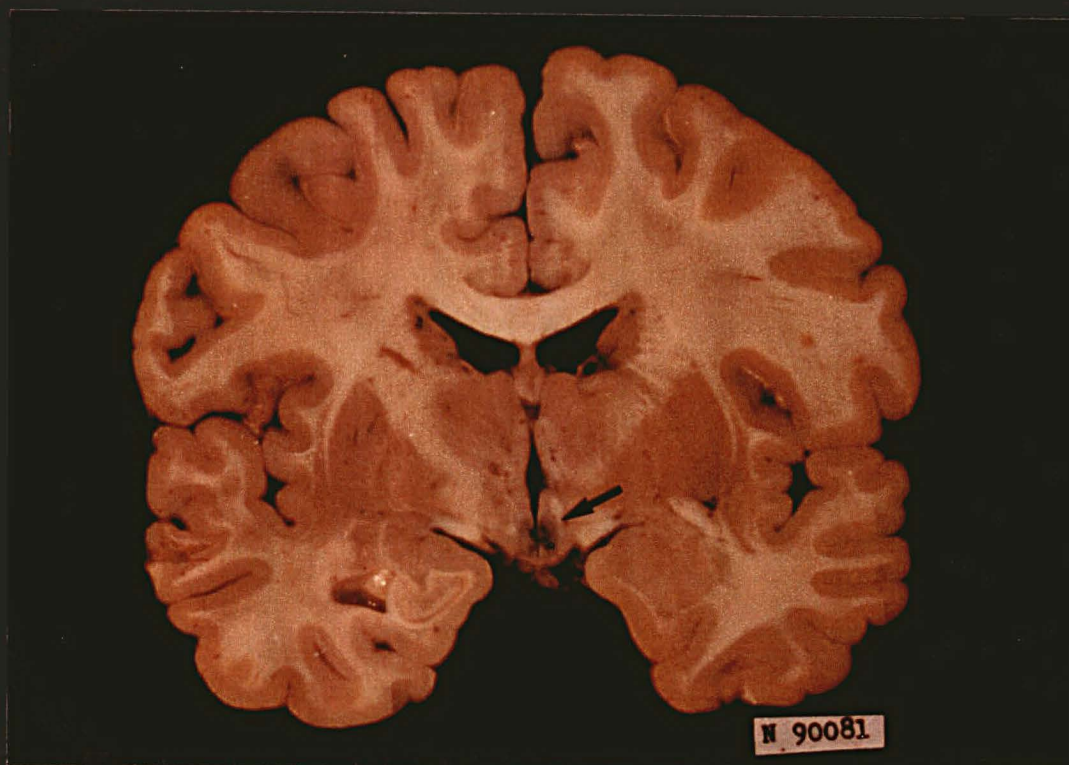


Figura 23 (caso 8)

Corte coronal de cérebro, em nível de hipotálamo (seta), demonstrando hemorragia petequisal periventricular.

B - Detalhe da figura anterior.

8.2. ANEXOS

Fórmula empírica: cloridrato: $C_{12}H_{17}DN_4C_{15}HCL$
mononitrato: $C_{12}H_{17}O_4N_5S$

Peso molecular: cloridrato: 337,3

Descrição: pó branco cristalino.

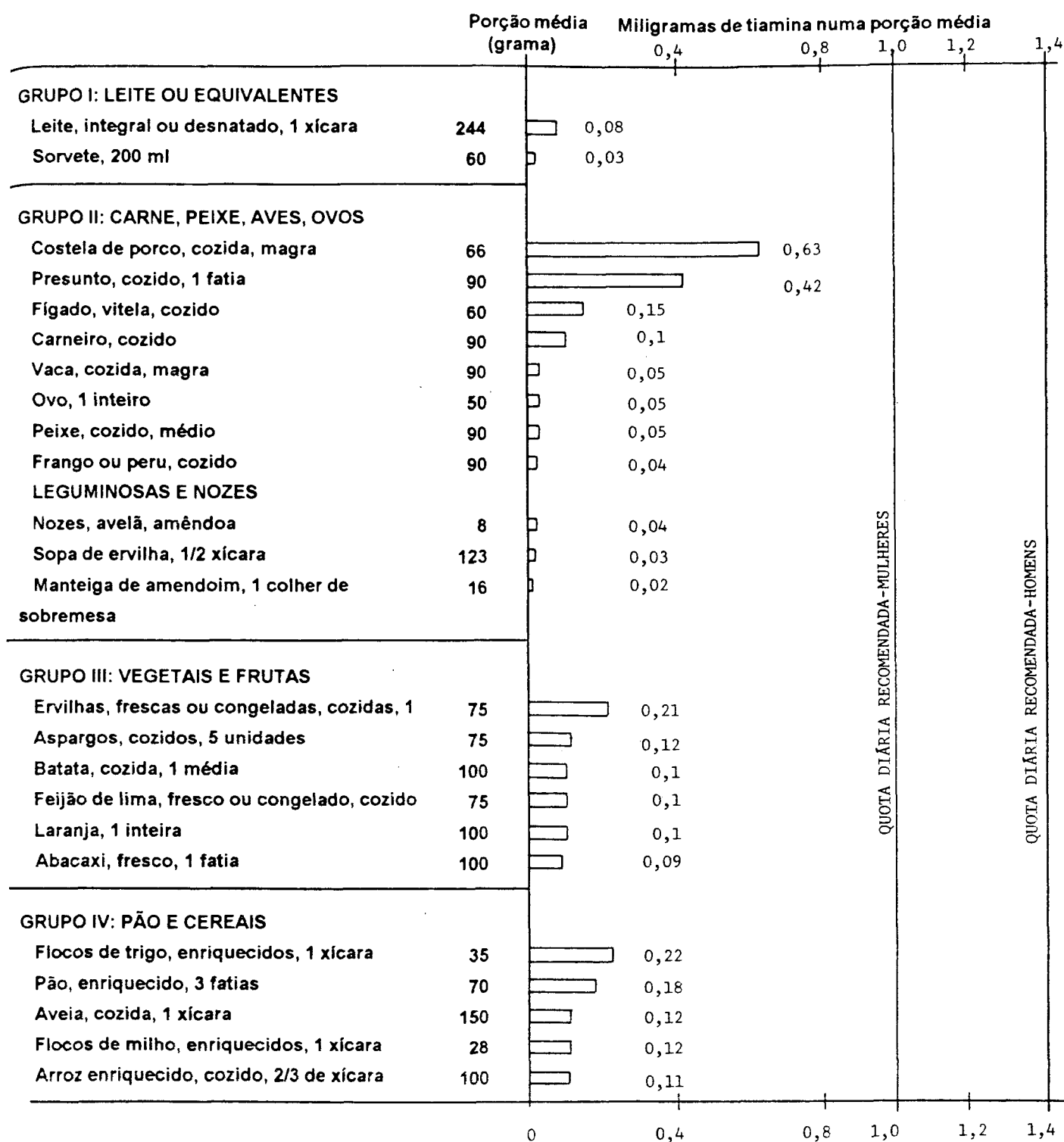
Solubilidade: **cloridrato**: facilmente solúvel em água (aproximadamente 1 g/ml), dificilmente solúvel em álcool, praticamente insolúvel em éter, hexano, clorofórmio, acetona e benzol; **mononitrato**: pouco solúvel em água (aproximadamente 2,7 g/100 ml) dificilmente solúvel em álcool e clorofórmio.

Ponto de fusão: cloridrato: aproximadamente 250 °c (desintegração).
mononitrato: aproximadamente 190-200 °c.

Espectro de absorção: a molécula de tiamina tem um espectro de absorção característico na zona de 200-300 mu.

Estabilidade: protegido da luz e da umidade, os sais de tiamina são relativamente estáveis ao calor e ao oxigênio do ar. As soluções ácidas são também bastante estáveis, a troca para solução neutra ou alcalina produz desintegração.

Anexo 1: Características físico-químicas da tiamina.



Anexo 2: Tiamina numa porção média classificada nos quatro grupos de alimentos

		tiamina mg/dia
Adultos		
Homem - sedentário		1,2
atividade moderada		1,6
muito ativo		1,8
mulher - sedentária		1,0
moderadamente ativa		1,2
muito ativa		1,4
gravidez		1,4
lactação		1,4
Crianças		
ambos os sexos - abaixo de 1 ano		0,4
1 a 3 anos		0,7
4 a 6 anos		0,9
7 a 9 anos		1,1
10 a 12 anos		1,3
meninos - 13 a 15 anos		1,4
16 a 20 anos		1,5
meninas - 13 a 15 anos		1,2
16 a 20 anos		1,2

Anexo 2: Requerimento diário de tiamina em humanos, expresso em mg/dia.

TOXICIDADE	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4
DIARRÉIA	leve, sem tx 2 dias, fezes semi-sólidas	tolerável sem tx, 4 x fezes líquidas/dia	severa, 4 x fezes líquidas/dia	desidratação, hemorragia, risco de vida
ESTOMATITE ESOFAGITE	hiperemia, sem lesões definidas, irritabilidade	dor, capaz de comer alimentos semi- sólidos, lesões visíveis	dor severa. requer tx, incapaz de se alimentar ou deglutir, lesões definidas	hemorragia
NÁUSEAS VÔMITOS	náuseas, sem vômitos	moderada náuseas, vômitos controlados com tx	severas náuseas, vômitos não controlados com tx	
DOR ABDOMINAL	leve, sem tx	tolerável com tx	severa, requer medicação para dor	

Anexo 4: Critérios de toxicidade do condicionamento em transplante de medula óssea.
tx= tratamento

AMINOPLASMAL L-10A

SEM CARBOIDRATO E SEM ELETRÓLITOS

APRESENTAÇÃO:

Frascos-ampola de 100 ml, 500 ml e 1000 ml contendo 100 ml da solução.

COMPOSIÇÃO:

36.01	L-Leucina	8,90 g
17.01	L-Isoleucina	5,10 g
47.04	L-Lisina acetato	7,90 g
28.03	L-Metionina	3,80 g
38.03	L-Fenilalanina	5,10 g
33.02	L-Treonina	4,10 g
56.01	L-Triptofano	1,80 g
58.02	L-Valina	4,80 g
71.01	L-Arginina	9,20 g
34.01	L-Histidina	5,20 g
21.01	L-Alanina	13,70 g
50.02	L-Prolina	3,90 g
76.01	Ácido L-Aspártico	1,30 g
75.01	L-Asparagina	3,30 g
60.02	L-Cisteína cloridrato	0,65 g
37.01	Ácido L-Glutâmico	4,60 g
17.05	L-Ornitina cloridrato	3,20 g
08.02	L-Serina	2,40 g
	N-Acetil L-Tirosina	1,60 g
47.01	Ácido aminoacético (Glicina)	7,90 g
	Água para injeção q.s.p.	1000,00 ml

CARACTERÍSTICAS DA SOLUÇÃO:

Aminoácidos totais	—	100,00 g/l
Nitrogênio total	—	16,06 g/l
Alfa amino-nitrogênio	—	11,56 g/l
Conteúdo calórico	—	400 Kcal/l
CH ₃ COO ⁻	—	38 mEq/l
Cl ⁻	—	23 mEq/l
pH	—	6,0—7,0
Osmolaridade	≈	890 mOsm/l

INDICAÇÕES:

Aminoplasmal L 10A (sem carboidrato e sem eletrólitos), é indicado na profilaxia e tratamento dos casos em que existe deficiência protéica devido a:

Insuficiente ingestão de proteínas: — anorexia nervosa, pré e pós-operatório, estenose do píloro, estenose esofágica (cáustica ou tumoral), úlceras pépticas (regimes severos).

Deficiente absorção de proteínas: — amplas ressecções gástricas ou intestinais, colite ulcerativa, doença de Crohn, prú, atresia esofágica ou intestinal, pancreatite crônica.

3. Perdas elevadas de proteínas: — hemorragias, queimaduras, fraturas, feridas com perda tissular e exsudação abundante, pós-operatório, pós-traumatismos, tireotoxicose, diarreia, fistulas intestinais, síndrome nefrótica, cistos intestinais, enterostomia, ascite, imobilização por tempo prolongado, abscessos hiperemese, hipertemia por tempo prolongado (infecções).

CONTRA-INDICAÇÕES:

Nefropatias graves
Hepatopatias graves

OBSERVAÇÃO:

Excesso de velocidade na administração pode causar mal-estar, náuseas e vômitos. Caso isto ocorra, deve-se reduzir a velocidade de gotejamento.

PRECAUÇÕES:

Não use se houver turvação, depósito ou violação do frasco.

POSOLOGIA:

40 a 60 gotas por minuto, que correspondem de 120 a 180 ml/hora. Até 30 ml/kg de peso/dia.

MODO DE USAR:

Via intravenosa, exclusivamente.

CUIDADOS ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO:

Conservar os frascos em lugar fresco e protegidos da ação da luz.

Prazo de validade: 3 anos

Venda sob prescrição médica

BRAUN

Laboratórios B.Braun S.A.

Av. Eugênio Borges, 1092 - S. Gonçalo - RJ
Farm. Resp.: Maria Lucia N. S. de Dalgo-CRF-RJ n.º 711
MS-1.0085.0001
CGC 31.673.254/0001-02 - Indústria Brasileira



2.008.066

09.93

LIPOFUNDIN MCT/LCT 10%e20%

Emulsão para infusão intravenosa

Descrição

LIPOFUNDIN MCT/LCT é uma emulsão lipídica, homogênea, estéril, apirógena para administração intravenosa.

Composição:

	Cada 100 ml contém	10%	20%
	Óleo de soja	5,0 g	10,0 g
	Triglicerídeo de cadeia média	5,0 g	10,0 g
	Fosfatídeo de ovo	1,2 g	1,2 g
0624.01	Glicerol	2,5 g	2,5 g
	Água para injeção q.s.p.	100,0 ml	100,0 ml
	Caloria KJ/l (Kcal/l)	4500(1058)	8110(1908)
	Osmolaridade mOsm/l	345	380
	Tamanho das partículas-micron	0,35 aprox.	0,35 aprox.

O pH é ajustado entre 6,5 e 8,5.

O óleo de soja é um produto natural refinado contendo triglicerídeos neutros, predominantemente ácidos graxos insaturados.

Triglicerídeos de cadeia média são misturas de triglicerídeos neutros principalmente de ácido caprílico (cerca de 60%) e de ácido cáprico (cerca de 40%).

FARMACOLOGIA CLÍNICA

A emulsão lipídica MCT/LCT proporciona uma fonte de energia e ácidos graxos essenciais (poliinsaturados) aos pacientes que requerem nutrição parenteral.

Os triglicerídeos de cadeia média são depurados da corrente sanguínea a uma velocidade maior e sua oxidação é mais completa, para a obtenção de energia, do que a dos triglicerídeos de cadeia longa.

Por esta razão servem como fonte de energia preferencial para o organismo, especialmente em situações em que a oxidação de ácidos graxos de cadeia longa está alterada devido a uma deficiência de carnitina, atividade diminuída de carnitina palmitoil transferase, etc.

Os ácidos graxos poliinsaturados, que são fornecidos somente pelos triglicerídeos de cadeia longa, previnem os distúrbios bioquímicos causados pela deficiência de ácidos graxos essenciais e corrigem as manifestações clínicas resultantes dessa síndrome.

Os fosfatídeos, contidos nos fosfolípidos da gema de ovo, participam na formação das estruturas das membranas e garantem a sua fluidez e funções biológicas.

O glicerol, que é também um produto natural da hidrólise dos triglicerídeos, é metabolizado no organismo como fonte de energia ou é usado na síntese de glicogênio e gordura.

INDICAÇÕES

A emulsão lipídica MCT/LCT é indicada como fonte de calorias para pacientes que requerem nutrição parenteral. É também indicada como fonte de ácidos graxos essenciais nos casos em que a nutrição parenteral é requerida por períodos de tempo superiores a 05 dias, para a prevenção de manifestações clínicas resultantes da deficiência dos mesmos.

CONTRA-INDICAÇÕES

A administração da emulsão lipídica MCT/LCT é contra indicada em pacientes com distúrbio no metabolismo das gorduras tais como hiperlipemia, nefrose lipídica ou pancreatite aguda quando acompanhada por hiperlipemia. É ainda contra-indicada em pacientes com cetoacidose ou hipoxia, tromboembolismo e com instabilidade hemodinâmica.

ADVERTÊNCIAS

As emulsões lipídicas devem ser administradas com cuidado em pacientes com acidose metabólica, alterações hepáticas graves, doenças pulmonares, sepsis, distúrbios do sistema reticuloendotelial, anemia ou transtornos da coagulação sanguínea, ou ainda quando existe o risco de embolia gordurosa.

A administração excessivamente rápida de emulsão lipídica pode causar sobrecarga de líquidos ou de gordura, resultando em uma diluição na concentração plasmática de eletrólitos, superhidratação, estado de congestão, edema pulmonar e capacidade de difusão pulmonar alterada.

A administração muito rápida de emulsão lipídica MCT/LCT também pode causar hipercetonemia e/ou acidose metabólica, especialmente quando carboidratos não são administrados simultaneamente.

PRECAUÇÕES

A administração de **LIPOFUNDIN MCT/LCT** deve ser acompanhada pela infusão simultânea de carboidratos em quantidade que forneça no mínimo 40% do suporte calórico total.

Quando **LIPOFUNDIN MCT/LCT** é administrado deve-se monitorar a capacidade do paciente de eliminar, da circulação, a emulsão lipídica. E quando administrado por período de tempo prolongado, deve-se monitorar também: hemograma, coagulação sanguínea, função hepática e contagem de plaquetas.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas podem ser classificadas em dois tipos:

1. Reações imediatas (agudas): dispnéia, cianose, reações alérgicas, hiperlipemia, hipercoagulabilidade, náusea, vômito, dor de cabeça, rubor, febre, sudorese, calafrios, sonolência.
2. Reações tardias: hepatomegalia, icterícia devido a colestasia lobular central, esplenomegalia, trombocitopenia, leucopenia. Também tem sido observado uma deposição de pigmentação marrom no sistema reticuloendotelial. A causa e o significado deste fenômeno são desconhecidos.

POSOLOGIA

Pacientes Adultos:

LIPOFUNDIN MCT/LCT pode fornecer até 60% de calorias não protéicas diárias em uma dose média de 1 a 2 g/kg de peso corporal por dia.

LIPOFUNDIN MCT/LCT 10%

A velocidade de infusão durante os primeiros 15 minutos não deve exceder de 0,5 a 1,0 ml/minuto (10-20 gotas/minuto). Se durante este período inicial não se observar reações adversas, a velocidade pode ser aumentada de modo que 500 ml de **LIPOFUNDIN MCT/LCT 10%** seja dado no período de 4 a 6 horas.

LIPOFUNDIN MCT/LCT 20%

A velocidade de infusão durante os primeiros 15 minutos não deve exceder de 0,25-0,5 ml/minuto (5-10 gotas/minuto). Se durante este período inicial não forem observadas reações adversas, a velocidade pode ser aumentada de modo que 500 ml de **LIPOFUNDIN MCT/LCT 20%** seja dado no período de 8 a 12 horas.

No primeiro dia de terapia, deve ser usado para infusão somente 500 ml de **LIPOFUNDIN MCT/LCT**. Se o paciente não apresentar reações adversas, a dose pode ser aumentada no dia seguinte.

O produto deve atingir a temperatura ambiente antes da infusão.

SÍNDROME DE SOBRECARGA

Se ocorrer sobrecarga de gordura durante a terapia, parar a administração de **LIPOFUNDIN MCT/LCT** até que, a inspeção visual do plasma, determinação de concentrações de triglicerídeos ou medida de atividade plasmática por nefelometria, indiquem a depuração dos líquidos. Reavaliar o paciente e aplicar medidas corretivas apropriadas. (Ver os itens "Advertências" e "Precauções").

ADMINISTRAÇÃO

LIPOFUNDIN MCT/LCT deve ser administrado como parte da nutrição parenteral total via veia periférica ou central.

LIPOFUNDIN MCT/LCT pode ser administrado na mesma veia central ou periférica que as soluções de carboidratos e aminoácidos por meio de uma conexão Y perto do local de infusão. Isso permite a mistura das soluções imediatamente antes de entrar na veia. A velocidade de fluxo de cada solução deverá ser controlada separadamente.

Em regra geral as emulsões lipídicas não devem ser misturadas com eletrólitos, medicamentos ou outro aditivo qualquer no frasco de infusão.

LIPOFUNDIN MCT/LCT pode ser misturado no mesmo sistema com outro nutriente se a mistura resultante for compatível e estável.

NOTA:

LIPOFUNDIN MCT/LCT é fornecido em frascos de dose única. O conteúdo não utilizado deve ser descartado e não poderá ser estocado para uso posterior. Não é recomendado o uso de filtros para emulsão lipídica. Não usar frascos em que se observar quebra da emulsão nas fases oleosa-aquosa.

Armazenagem:

Conservar em temperatura de +4°C a +25°C. Ocorrendo congelamento, o frasco deve ser desprezado.

Prazo de validade: 2 anos

Apresentação:

Frascos contendo 100, 250 e 500 ml.

Fabricado por:
B. Braun Melsungen AG
Rep. Fed. da Alemanha
Farm. Resp.: Dr. P. Westoll

Reembalado por:

Laboratórios B.Braun S.A.

Av. Eugênio Borges, 1092 - S. Gonçalo - RJ
Farm. Resp.: Maria Lucia N. S. de Dalgo-CRF-RJ n.º 711
MS-0085.0013
CGC 31.673.254/0001-02 - Indústria Brasileira



2.008.072
10.91



FRUTOVITAM

Frutovitam, reúne em sua composição uma associação de substâncias básicas para um perfeito equilíbrio vitamínico orgânico com o propósito de assegurar a eficiência do tratamento de perturbações do metabolismo do sistema nervoso. Sua formulação obedece ao que atualmente se reconhece como válido em termos de requisitos mínimos diários de vitaminas e oligo-elementos. Frutovitam graças a sua fórmula equilibrada, supre as necessidades básicas de quase todas as vitaminas e oligo-elementos para a manutenção da homeostase. Pelas propriedades de seus componentes, Frutovitam está indicado com fins profiláticos durante todo o período de crescimento, gravidez e lactação, bem como nos estados de convalescença no decurso de quadros infecciosos crônicos ou para complementar regimes deficitários.

COMPOSIÇÃO

Cada ampola contém:

COMPONENTES	10 ml	20 ml
1091.01 - Vitamina A	10.000 UI	20.000 UI
0172.01 - Vitamina D	12.000 UI	24.000 UI
1185.01 - Vitamina B1 (HCl de tiamina)	50 mg	100 mg
1092.01 - Vitamina B2 (fosfato)	5 mg	10 mg
0074.01 - Vitamina C	500 mg	1 g
0881.01 - Niacinamida	100 mg	200 mg
1008.01 - Vitamina B6	15 mg	30 mg
0386.01 - Pantenol	25 mg	50 mg
1218.01 - Vitamina E	50 mg	100 mg
Veículo q.s.p.	10 ml	20 ml

INDICAÇÕES

Como auxiliar no tratamento das síndromes psicorrônicas em pediatria e geriatria. Como auxiliar no tratamento da perda de capacidade de atenção, concentração e memória. Na estafa mental e no esgotamento nervoso.

MODO DE USAR

Uma ampola ao dia, ou a critério médico. Deverá ser diluído o volume de uma ampola às soluções salinas, glicosadas, fisiológicas para aplicação endovenosa por meio de infusão.

CONTRA INDICAÇÕES

Não apresenta.

EFEITOS COLATERAIS

Não apresenta.

APRESENTAÇÃO

Caixa contendo: 5 e 100 ampolas de 10 ml
5 e 100 ampolas de 20 ml

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

N.º do lote, data de fabricação e vencimento: vide cartucho

Reg. MS - 0298.0018.002.8

Farm. Resp.: Dr. Juracy Oliveira Job - CRF 8 n.º 4964



CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CGCMF n.º 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Anexo 7: Bula 3 - Complexo vitamínico FRUTOVITAM.



Análise nº 141/90

Material: Complexo Vitamínico.

Interessado: Fundação Universidade Federal do Paraná

Localidade: Curitiba, PR.

Data da entrada: 05.01.90

Data da análise: 04.05.90

Natureza da análise: Química.

Taxa: Cr\$2.910,9

Analistas: P.R.N. Carvalho e M.G. Silva.

1. METODOLOGIA

STROHECKER, R. & HENNING, H.M. Analisis de Vitaminas. Métodos comprobados. Editorial Paz Montalvo, Madrid, p.80-89, 1967.

2. RESULTADOS

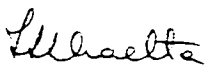
Tiamina (mg/100g) nd*

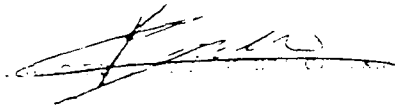
*nd = não detectado. Abaixo do limite de sensibilidade do método (0,01mg/100g).

3. OBSERVAÇÃO

Os resultados desta análise têm valor restrito e se aplicam tão somente à amostra enviada pelo interessado.

Visto.


IACY DOS SANTOS GRAEFF
Pesquisadora Científica
Divisão de Pesquisa - III
Diretoria


P.R.N. CARVALHO

Anexo 8: Análise bioquímica para detecção de tiamina, na ampola de FRUTOVITAM.

GRAUS	PELE Extensão da erupção	FÍGADO Bilirrubinas mg%	INTESTINO ml/diarréia/dia
1	menor que 25%	2-3,5	500-1000
2	25-50%	3,5-8	1000-1500
3	eritrodermia	8-15	1500-2500
4	bolhas e descamação	maior que 15%	mais que 2500

ESTADIO CLÍNICO

- I Somente DECH cutâneo, grau 2 ou maior com confirmação histológica.
- II Pele grau 1-3. Fígado e/ou intestino grau 1. Pele comprovada histologicamente.
- II o DECH somente de fígado ou intestino com histologia de pele negativa.
- II s DECH grau 4 de pele comprovado histologicamente.
- III Pele grau 4 (histologicamente comprovado), fígado e/ou intestino grau 2-4. Somente um órgão grau 3.
- IV Pele grau 3 e 4 (histologicamente comprovado), fígado e intestino 2-4. Dois ou mais órgãos acima do grau 2.

Anexo 9: Critérios para o estadiamento da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.